

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2004年9月23日 (23.09.2004)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 2004/080966 A1

(51)国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 211/46, 211/74,  
211/58, 211/62, 211/32, 211/66, 211/22, 211/34, 211/72,  
241/04, 401/04, 401/06, 401/10, 401/14, 405/12, 409/12,  
413/12, 487/08, A61K 31/403, 31/445, 31/4468, 31/45,  
31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/4709, 31/495,  
31/496, 31/497, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, 45/00,  
A61P 11/06, 29/00, 31/18, 37/00, 37/06, 43/00

1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴山  
史朗 (SHIBAYAMA,Shiro) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県  
つくば市 和台17番地2 小野薬品工業株式会社内  
Ibaraki (JP).

(74)代理人: 大家邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京  
都中央区日本橋人形町2丁目14番6号セルバ人形  
町6階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP2004/003333

(22)国際出願日: 2004年3月12日 (12.03.2004)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:  
特願2003-70347 2003年3月14日 (14.03.2003) JP  
特願2003-385683 2003年11月14日 (14.11.2003) JP

(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

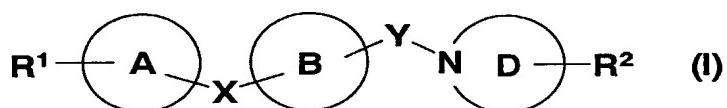
(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野  
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修  
町2丁目1番5号 Osaka (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイドスノート」を参照。

(54)Title: NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54)発明の名称: 含窒素複素環誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤



inflammatory diseases (asthma, nephritis, nephropathy, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, rhinitis, conjunctivitis, ulcerative colitis, etc.), immunological diseases (autoimmune diseases, rejection in organ transplantation, immunosuppression, psoriasis, multiple sclerosis, etc.), infection with human immunodeficiency virus (acquired immunodeficiency syndrome, etc.), allergic diseases (atopic dermatitis, urticaria, allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic eosinophilic gastroenteritis, etc.), ischemic reperfusion injury, acute respiratory distress syndrome, shock accompanying bacterial infection, diabetes, cancer metastasis and so on.

(57)Abstract: A compound represented by the following general formula (I), its salt, solvates thereof or prodrugs thereof: (I) (wherein each symbol is as defined in the description.) The compounds represented by the general formula (I) are useful in preventing and/or treating various

(続葉有)

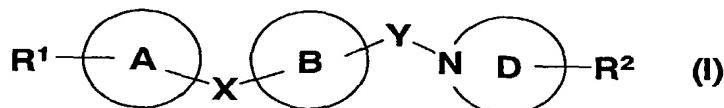
WO 2004/080966 A1




---

(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、すべての記号は明細書に記載の通り。) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

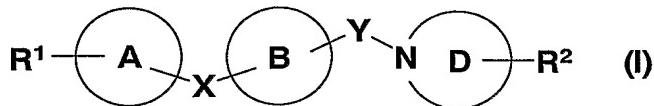
一般式 (I) で示される化合物は、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウィルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療に有用である。

## 明 細 書

## 含窒素複素環誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤

## 5 技術分野

本発明は、(1)一般式(I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、および(2)一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを有効成分として含有するCCR5に起因する疾患の治療および／または予防剤に関する。

## 背景技術

15 ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い、塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると考えられている。

20 血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要

不可欠な現象である。

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、A G M領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NKT細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。また、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの產生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

ヒト免疫不全ウィルス（以下、HIVと略する。）感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群（エイズ（AIDS）と呼ばれている。）は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、（1）逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるHIVの増殖抑制、（2）

免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

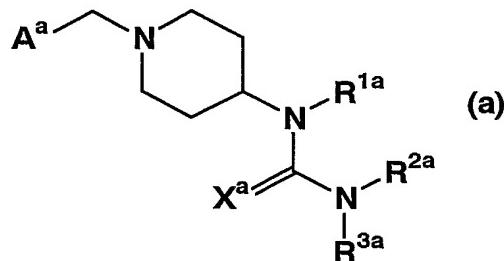
HIVは、免疫系の中核を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD4を利用することは、1985年より知られている（Cell, 52, 631 (1985)）。CD4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のラングルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際にかかわるCD4分子以外の因子の存在の可能性が、示唆されるようになった。

RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ の受容体であるCCR5は、マクロファージ指向性（R5）HIVが感染する際に利用されることが発見された（Science, 272, 1955 (1996)）。

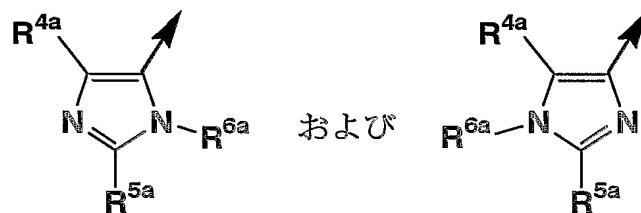
従って、HIVとCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、該ウイルスがCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得るはずである。

以上から、CCR5受容体は、炎症、免疫疾患またはHIV感染に深く関与していると考えられる。例えば、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウイルス感染症（後天性免疫不全症候群等）、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等に関与していると考えられる。

一般式 (a)

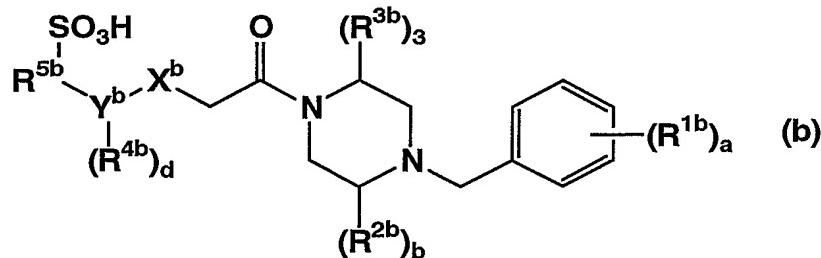


(式中、R<sup>1a</sup>は水素原子、C 1～12アルキルを表わし、R<sup>2a</sup>およびR<sup>3a</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～12アルキルを表わし、X<sup>a</sup>は窒素原子  
5 または酸素原子を表わし、A<sup>a</sup>は



(式中、R<sup>4a</sup>は水素原子、C 1～12アルキル、C 3～8シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、アリール-C(=O)-、アリール-CH(OH)-を表わし、R<sup>5a</sup>は水素原子、C 1～12アルキル、C 1～4アル  
10 コキシ、ハロゲン、CORを表わし、R<sup>6a</sup>は水素原子、C 1～12アルキル、置換されたC 1～4アルキルを表わす。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。)で示されるアミノピペリジン誘導体がケモカイン受容  
体阻害剤として有用である旨の報告がある(WO02/79186 参照。)。

また、一般式 (b)

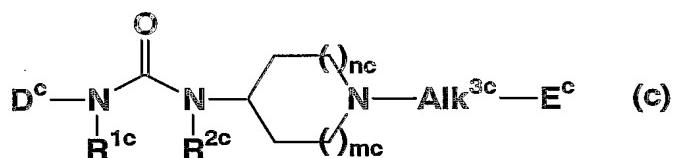


で示されるスルホン酸誘導体が CCR 1 受容体の選択的アンタゴニストであることが開示されている (WO02/102787 参照)。

さらに、CCR 5 アンタゴニストとして、1-(4-ピリジル)-1-ピペラジン誘導体が開示されている (米国特許第 6,391,865 号明細書参照)。

一方、トリアザスピロ [5.5] ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらの N-オキシドまたはそれらの薬理学的に許容される塩が、ケモカイン/ケモカイン受容体 (CCR) の作用を制御することにより、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患 (アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、  
腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移、後天性免疫不全症候群の予防および/または治療として有用であることが報告されている (WO01/40227 号参照。)。

また、一般式 (c)



(式中、m c および n c は同一または異なって、それぞれ 0、または 1 ~ 2 の整数を、Alk<sup>3c</sup> は結合手、または直鎖または分枝鎖の C 1 ~ 6 アルキレンを、R<sup>1c</sup> および R<sup>2c</sup> は同一または異なる、水素原子または直鎖または分枝鎖の C 1 ~ 6 アルキルを、D° は置換されていてもよい芳香環または複素芳香環を、E° は置換されていてもよい C 7 ~ 10 シクロアルキル、C 7 ~ 10 シクロアルキレン、または C 7 ~ 10 多環式脂肪族基を表わす。) で示される化合物が CXCR 3 調節剤であることが記載されている (WO03/070242 号参照)。

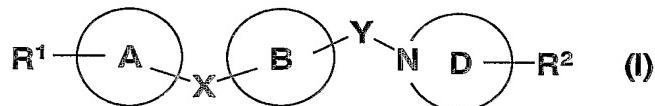
## 発明の開示

CCR5受容体を制御する化合物は、CCR5受容体に関する疾患の予防および治療剤は医薬品として有用であり、安全なCCR5制御薬、特にCCR5拮抗薬の開発が切望されている。

本発明者らは、CCR5受容体に特異的に結合し、制御する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)で示される本発明化合物がこの目的にかなうことを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、

### 10 1. 一般式(I)



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、XおよびYはそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環を表わし、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環を表わし、R<sup>2</sup>は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)=N—OR<sup>6</sup>(R<sup>6</sup>は、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)を表わす。)

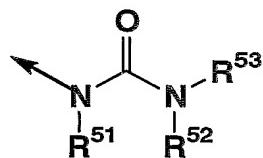
で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、

2. R<sup>1</sup>が保護されていてもよい酸性基である前記1記載の化合物、

3. 酸性基がカルボキシ、またはスルホンアミドである前記2記載の化合

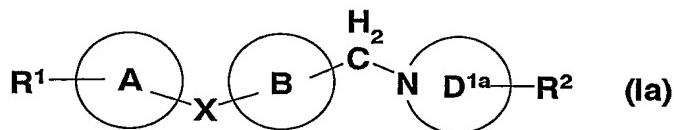
物、

4. XおよびYがそれぞれ独立して、結合手、または(1) -CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-、(2) -NR<sup>9</sup>-、(3) -CO-、(4) -O-、(5) -S-、(6) -SO-、(7) -SO<sub>2</sub>-、(8) -C(=N-OR<sup>10</sup>)- (式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル、-OR<sup>11</sup>、またはフェニルを表わし、R<sup>9</sup>は、水素原子、C1~4アルキル、またはフェニルを表わし、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキルを表わす。)から選ばれる2価基である前記1記載の化合物、
5. Xが結合手、-O-、または-CH<sub>2</sub>-である前記4記載の化合物、
10. YがC1~3アルキレンである前記1記載の化合物、
7. 環Dが、さらに置換基を有していてもよい5~10員含窒素複素環である前記1記載の化合物、
8. 環Aおよび環Bが、同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい5~10員同素環または複素環である前記1記載の化合物、
15. 9. 環Aおよび環Bが、同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい5~6員芳香族環である前記1記載の化合物、
10. R<sup>2</sup>が



(式中、矢印は環Dとの結合位置を表わし、R<sup>51</sup>、R<sup>52</sup>およびR<sup>53</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)置換基を有していてもよい3~15員複素環基、(4)置換基を有していてもよいC1~4アルコキシ基、(5)置換基を有していてもよいフェノキシ基または(6)置換基を有していてもよいベンジルオキシ基を表わす。)である前記1記載の化合物、

## 11. 一般式 (Ia)



(式中、環D<sup>1a</sup>は置換基を有していてもよいピペリジンまたはピペラジンを表わし、その他の記号は前記1の記載と同じ意味を表わす。) で示される前記1記載の化合物、

12. (1) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、  
 (2) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(6-メチル-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、  
 (3) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド、  
 (4) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、  
 (5) 3-[({ブチル[1-(4-{4-[({メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]ベンズアミド、  
 (6) N-{4-[4-(4-[{[4-(フルオロフェニル)アミノ]カルボニル} (フェニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド、  
 (7) 5-[({ブチル[1-(4-{4-[({メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル} (フェニル)アミノ]メチル]フェノキシ]ベンズアミド、

エノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ]-2-フルオロベンズアミド、

(8) 5-[({ブチル[1-(4-{4-[({メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベニジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド、

(9) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3-シアノ-4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、および

(10) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミドおよびN-[4-[4-(4-{[({4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}(1,3-チアゾール-4-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミドからなる群から選ばれる前記1記載の化合物、

13. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなるCCR5制御剤、

14. CCR5拮抗剤である前記13記載のCCR5制御剤、

15. CCR5が関与する疾患の治療および/または予防剤である前記13記載のCCR5制御剤、

16. CCR5が関与する疾患がヒト免疫不全ウィルス感染症である前記15記載のCCR5制御剤、

17. ヒト免疫不全ウィルス感染症が後天性免疫不全症候群である前記16記載のCCR5制御剤、

18. CCR5が関与する疾患が免疫疾患である前記15記載のCCR5制御剤、

19. 免疫疾患が移植臓器拒絶反応である前記18記載のCCR5制御剤、

20. CCR5が関与する疾患が炎症性疾患である前記15記載のCCR5制御剤、

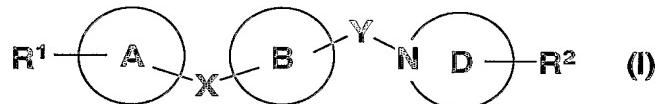
21. 炎症性疾患が喘息である前記20記載のCCR5制御剤、

22. 請求項1記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる、ヒト免疫不全ウィルス感染症、免疫疾患または炎症性疾患予防および／または治療剤、

23. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

24. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、CCR2拮抗薬、CCR3拮抗薬、CCR4拮抗薬、CCR5拮抗薬、CXCR4拮抗薬、フュージョン阻害薬、HIV-1の表面抗原に対する抗体、およびHIV-1のワクチンから選択される1種または2種以上の薬とを組み合わせてなる医薬、

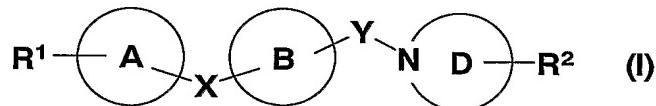
25. 一般式(I)



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、XおよびYはそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環を表わし、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環を表わし、R<sup>2</sup>は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)

=N—O R<sup>6</sup> (R<sup>6</sup>は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。) を表わす。) で示される前記1記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCCR5が関与する疾患の治療または予防方法、および

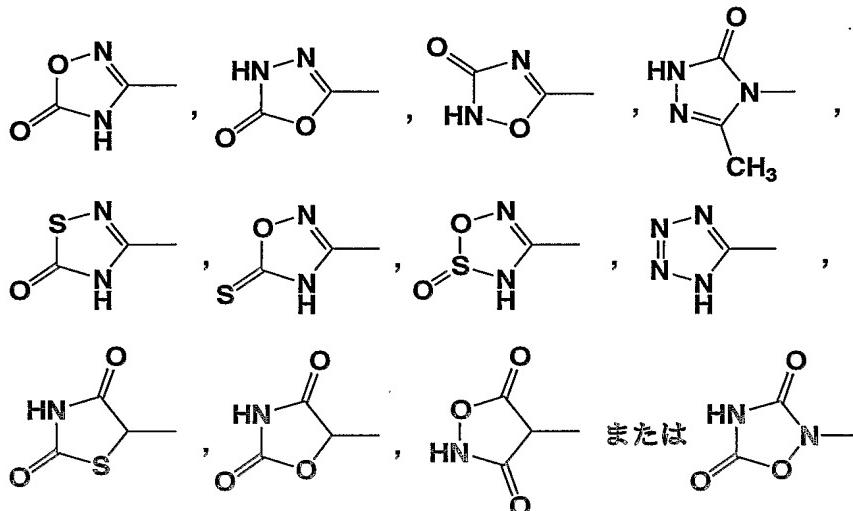
5 26. CCR5が関与する疾患の予防および／または治療剤を製造するための、一般式(I)



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、XおよびYはそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環を表わし、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環を表わし、R<sup>2</sup>は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)=N—O R<sup>6</sup> (R<sup>6</sup>は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。) を表わす。) で示される前記1記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用に関する。

R<sup>1</sup>で示される「保護されていてもよい酸性基」とは「保護基」によって保護されていてもよい「酸性基」を表わす。「酸性基」としては、例えば、水酸基、アルコキシ、カルボキシ(—COOH)、スルホ(—SO<sub>3</sub>H)、スルフィノ(—SO<sub>2</sub>H)、スルホニアミド(—SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>または—NR<sup>101</sup>SO<sub>3</sub>H (R<sup>101</sup>は水素原子、または置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。))、ホスホノ(—PO(OH)<sub>2</sub>)、フェノール(—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH)また

は脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種ブレンステッド酸が挙げられる。「ブレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば



5

等が挙げられる。好ましい「酸性基」としてはカルボキシ、またはスルホンアミドが挙げられる。さらに好ましくは、スルホンアミドが挙げられる。

また、「保護基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、炭素数1～6のアルコキシ、置換を有していてもよいアミノ基、

10    または 等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシリル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等の炭素数1～15のアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル等の炭素数3～8のシクロアルキル基、例えばビニル、アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-オクテニル

等の炭素数 2～10 のアルケニル基、例えばエチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル等の炭素数 2～10 のアルキニル基、例えばシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の炭素数 3～10 のシクロアルケニル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数 6～14 のアリール基、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数 7～16 のアラルキル基、  
5 例えばシクロヘキシリメチル、シクロヘキシリエチル、シクロヘキシリブロピル、1-メチル-1-シクロヘキシリメチル、またはシクロプロピルエチル等の（炭素数 3～8 のシクロアルキル）-（炭素数 1～4 のアルキル）基等が挙げられる。また、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば（1）ニトロ、（2）水酸基、（3）オキソ、（4）チオキソ、（5）シアノ、（6）カルバモイル、（7）N-ブチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシリメチルアミノカルボニル、N-ブチル-N-シクロヘキシリメチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシリアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル等の炭素数 1～8 の  
10 炭化水素等で置換されたアミノカルボニル、（8）カルボキシ、（9）例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等の炭素数 1～4 のアルコキシカルボニル、（10）スルホ、（11）例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、（12）例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、  
15 ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等のハロゲンで置換されてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ、（13）フェノキシ、（14）例えばo-、m-またはp-クロロフェノキシ、o-、m-またはp-ブロモフェノキシ等のハロゲノフェノキシ、（15）例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、t-ブチルチオ等の炭素数 1～4 の低級アルキルチオ、（16）フェニルチオ、  
20 （17）例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等の炭素数 1～  
25

4 の低級アルキルスルフィニル、(18) 例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の炭素数 1 ~ 4 の低級アルキルスルホニル、(19) アミノ、(20) 例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ等の炭素数 1 ~ 6 の低級アシリルアミノ、(21) 例えばメチルアミノ、エチルアミノ、n  
5 一プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシリルアミノ、1-カルバモイル-2-シクロヘキシリルエチルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシリルメチルアミノ、フェニルアミノ等の炭化水素基で置換された第 1 または第 2 アミノ  
10 (この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わし、オキソ、任意の置換基(例えば炭化水素基等)で置換されていてもよいアミノ、カルバモイル、ハロゲン、水酸基等で置換されていてもよい。)、(22) 例えばホルミル、アセチル等の炭素数 1 ~ 4 の低級アシリル、(23) ベンゾイル、(24) (a) 例えば臭素、塩素、フッ素等のハロゲン、(b)  
15 オキソ、ヒドロキシ等で置換されていてもよい、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、シクロヘキシリル、シクロヘキシリルメチル、シクロヘキシリルエチル等の炭化水素基(この「炭化水素基」は前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(c) 例えば o-、m- または p-クロロフェノキシ、o-、m- または p-ブロモフェノキシ等のハロゲノフェノキシ、および(d) オキソ等から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基  
20 を有していてもよい、例えば 2- または 3- チエニル、2- または 3- フリル、3-、4- または 5- ピラゾリル、4- テトラヒドロピラニル、2-、4- または 5- チアゾリル、3-、4- または 5- イソチアゾリル、2-、4- または 5- オキサゾリル、3-、4- または 5- イソオキサゾリル、2-、4- または 5- イミダゾリル、1, 2, 3- または 1, 2,  
25 4- トリアゾリル、1H または 2H- テトラゾリル、2-、3- または 4- ピリジル、2-、4- または 5- ピリミジル、3- または 4- ピリダニ

ジル、キノリル、イソキノリル、インドリル等の炭素原子以外に酸素、硫黄、窒素等から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む5または6員複素環基、

(25) 例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル等の炭素数1～10のハロアルキル基、(26)

5 ヒドロキシイミノ基、(27) 例えばメチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ等のアルキルオキシイミノ基、(28) 例えばメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、ベンジルスルホニルアミノ等のアルキルスルホニルアミノ基、または(29) 例えばフェニルスルホニルアミノ、  
10 p-トルエンスルホニルアミノ等のアリールスルホニルアミノ基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記(1)から(2)  
15 9)から選ばれる1～10個の置換基を有していてもよいほか、「炭化水素基」がシクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはアラルキル基である場合は例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の炭素数1～4の低級アルキルを置換基として1～4個有していてもよ  
い。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。

「保護基」における「置換基を有していてもよいアミノ基」におけるアミノ基の置換基としては、前記に定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」が挙げられる。

20 「保護基」における「炭素数1～6のアルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

R<sup>1</sup>における「保護基」として好ましくは置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられ、さらに好ましくは、例えば、炭素数1～4のアルキル基等  
25 が挙げられる

例えば、R<sup>1</sup>で示される「保護されていてもよい酸性基」には、メトキシカ

ルボニルやエトキシカルボニル等のエステルやカルバモイル等のアミドも含まれる。

$R^1$ として好ましくは、 $-SO_2NR^{102}R^{103}$ または $-NR^{101}SO_2R^{104}$ 、  
 $-COOR^{105}$ 、 $-CONR^{106}R^{107}$ （式中、 $R^{102} \sim R^{107}$ は水素原子または  
5 は前記に定義した保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。さらに好ましくは、 $-SO_2NR^{102}R^{103}$ または $-NR^{101}SO_2R^{104}$ である。

XおよびYで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～3個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、  
10 主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～3のスペーサー」としては、例えば、 $-CR^7R^8-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、  
 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=N-OR^{10})-$ （式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル、 $-OR^{11}$ 、またはフェニルを表わし、 $R^9$ は、水素原子、C1～4アルキル、またはフェニル  
15 を表わし、 $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。）から選ばれる1～3個からなる2価基等が挙げられる。  
ここで、「C1～4アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、例えば、 $-CR^7R^8-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=N-OR^{10})-$ 、 $-NR^9CO-$ 、 $-CONR^9-$ 、  
20  $-NR^9COCR^7R^8-$ 、 $-CONR^9CR^7R^8-$ （式中、 $R^7 \sim R^{10}$ は前記と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。Xで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」において好ましいスペーサーは $-CR^7R^8-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=N-OR^{10})-$ （式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル、 $-OR^{11}$ 、またはフェニルを表わし、 $R^9$ は、水素原子、C1～4アルキル、またはフェニルを表わし、 $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ独立して、水

素原子またはC 1～4アルキルを表わす。)等が挙げられる。

Xとして好ましくは、結合手、-O-、-CH<sub>2</sub>-等が挙げられる。

Yで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」として好ましくは「C 1～3アルキレン」が挙げられる。「C 1～3アルキレン」としては、メチレン、エチレン、プロピレン等が挙げられる。さらに、Yとして好ましくは、メチレンが挙げられる。

環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環」における「3～15員同素環」としては、「炭素数3～15の環状炭化水素」等が挙げられる。「炭素数3～15の環状炭化水素」における「環状炭化水素」としては、「不飽和環状炭化水素」または「飽和環状炭化水素」が挙げられる。「飽和環状炭化水素」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン等のシクロアルカン、さらに、パーキドロペンタレン、パーキドロアズレン、パーキドロインデン、パーキドロナフタレン、パーキドロヘプタレン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。「不飽和環状炭化水素」としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペニタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等のシクロアルケン、さらに、ベンゼン、ペンタレン、アズレン、インデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフテン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、ビシ

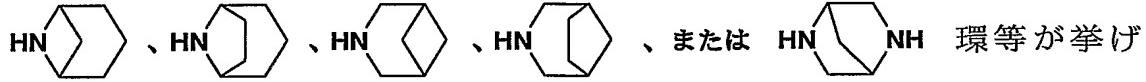
クロ [2. 2. 1] ヘプター-2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター-2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター-2-エン等が挙げられる。

環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環」における「3～15員複素環」としては、「3～15員不飽和複素環」、「3～15員飽和複素環」が挙げられる。  
5

「3～15員不饱和複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリ

ダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、  
テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキ  
セピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラ  
ン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、ジ  
5 ヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、  
ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒ  
ドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、  
ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチア  
ジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ  
10 ナン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチア  
ジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒド  
ロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオ  
フェン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、  
ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、  
15 テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジ  
ン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリ  
ン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリ  
ン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチア  
ジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾ  
20 チアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テト  
ラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾ  
ジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒ  
ドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾー  
ル、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフ拉  
25 ナン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒ  
ドロジベンゾチオフェン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、

ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。また、「3～15員飽和複素環」としては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、パーヒドロチエピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、パーヒドロベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロアクリジン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、



25 られる。

環Aおよび環Bで示される「3～15員同素環または複素環」として好ましくは、「5～10員同素環または複素環」が挙げられる。具体的には、5～10員同素環としては、例えばシクロヘキサン、シクロヘプタン等のC5～10飽和環状炭化水素、5～10員複素環としては、例えばシクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペニタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘptaジエン、シクロオクタジエン等のC5～10シクロアルケン、例えばベンゼン、ナフタレン、インデン等のC5～10不飽和環状炭化水素等が挙げられる。5～10員複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、ブテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、

ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロ  
オキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロ  
イソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロ  
オキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒド  
5 ロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼビ  
ン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、  
ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、  
テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベン  
ゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒド  
10 ロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テト  
ラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジ  
ヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テト  
ラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、  
ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テト  
15 ラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジ  
ヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、  
ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサインダ  
ン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン等の  
5～10員不飽和複素環、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾ  
リジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーア  
ドロピリミジン、パーアドロピリダジン、パーアドロアゼピン、パーアドロ  
20 ジアゼピン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーアドロオキセ  
ピン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、パーアドロチエ  
ピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオ  
キサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジ  
ン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフ

ラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーアヒドロオキサゼピン、パーアヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーアヒドロチアゼピン、パーアヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、パーアヒドロベンゾフラン、パーアヒドロイソベンゾフラン、パーアヒドロベンゾチオフェン、パーアヒドロイソベンゾチオフェン、パーアヒドロインダゾール、パーアヒドロキノリン、パーアヒドロイソキノリン、パーアヒドロフラジン、パーアヒドロナフチリジン、パーアヒドロキノキサリン、パーアヒドロキナゾリン、パーアヒドロシンノリン、パーアヒドロベンゾオキサゾール、パーアヒドロベンゾチアゾール、パーアヒドロベンゾイミダゾール、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、



～10員飽和複素環等が挙げられる。

15 環Aまたは環Bとして、さらに好ましくは「5～10員不飽和同素環または複素環」が挙げられる。「5～10員不飽和同素環または複素環」とは、「5～10員不飽和環状炭化水素」または「5～10員不飽和複素環」を表わす。さらに好ましくは、5～6員芳香族環、例えば、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等が挙げられる。

20 環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環」における「置換基」としては、例えば、（1）置換基を有していてもよい炭化水素基（この「置換基を有していてもよい炭化水素基」と

は、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、

(2) 例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシ基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、(3) 例えばメトキシエチル等の(炭素数1～4のアルコキシ)- (炭素数1～4のアルキル)基、(4) フェノキシ基、(5) 例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、n-ブチリル、iso-ブチリル、シクロヘキシリカルボニル基等の炭素数1～8のアルカノイル基、(6) ベンゾイル基、(7) 例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチリルオキシ、iso-ブチリルオキシ、シクロヘキシリカルボニルオキシ基等の炭素数1～8のアルカノイルオキシ基、またはベンゾイルオキシ基、(8) カルボキシ基、(9) 例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、iso-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、(10) カルバモイル基、(11) 例えばN-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等のN-モノ-C1～4アルキルカルバモイル基等、(12) 例えばN,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N,N-ジプロピルカルバモイル、N,N-ジブチルカルバモイル等のN,N-ジ-C1～4アルキルカルバモイル基、(13) 例えば1-アチリジニルカルボニル、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、N-メチルピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル基等の環状アミノカルボニル、(14) 例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、(15) 例えばクロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル

等のモノー、ジーまたはトリーハロゲノーC 1～4アルキル基、(16)  
オキソ基、(17)アミジノ基、(18)イミノ基、(19)アミノ基、  
(20)例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロ  
ピルアミノ、ブチルアミノ等のモノーC 1～4アルキルアミノ基、(21)  
5 例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロ  
ピルアミノ、ジブチルアミノ等のジーC 1～4アルキルアミノ基、(22)  
例えばアチリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリ  
ル、イミダゾリル、ビラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホ  
リノ、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチ  
10 ルピペラジニル基等の炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原  
子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい3～  
6員の環状アミノ基、(23)例えばホルムアミド、アセタミド、トリフル  
オロアセタミド、プロピオニルアミド、ブチリルアミド、イソブチリル  
アミド、シクロヘキシルカルボニルアミノ等の炭素原子1～8のアルカノ  
15 イルアミド基等、(24)ベンズアミド基、(25)カルバモイルアミノ  
基、(26)例えばN-メチルカルバモイルアミノ、N-エチルカルバモ  
イルアミノ、N-プロピルカルバモイルアミノ、N-イソプロピルカルバ  
モイルアミノ、N-ブチルカルバモイルアミノ等のN-C 1～4アルキル  
カルバモイルアミノ基等、(27)例えばN, N-ジメチルカルバモイル  
20 アミノ、N, N-ジエチルカルバモイルアミノ、N, N-ジプロピルカル  
バモイルアミノ、N, N-ジブチルカルバモイルアミノ等のN, N-ジー<sup>2</sup>  
C 1～4アルキルカルバモイルアミノ基、(28)例えばメレンジオキ  
シ、エチレンジオキシ基等の炭素数1～3のアルキレンジオキシ基、(2  
9)-B(OH)<sub>2</sub>、(30)ヒドロキシ基、(31)エポキシ基、(32)  
25 ニトロ基、(33)シアノ基、(34)メルカプト基、(35)スルホ基、  
(36)スルフィノ基、(37)ホスホノ基、(38)スルファモイル基、

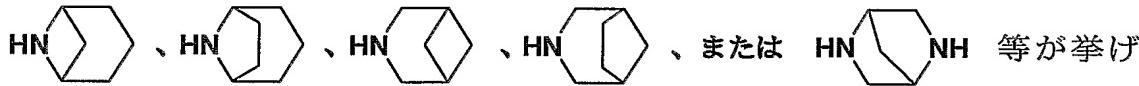
(39) 例えばN-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等の炭素数1～6のモノアルキルスルファモイル基等、

(40) 例えばN, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスル  
5 ファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスル  
ファモイル等のジ-C1～4アルキルスルファモイル基 (41) 例えばメ  
チルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチ  
オ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ基等の炭素数1～6のアルキルチ  
オ基、(42) フェニルチオ基、(43) 例えばメチルスルフィニル、エ  
10 チルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル基等の炭  
素数1～6のアルキルスルフィニル基、(44) フェニルスルフィニル基、  
(45) 例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニ  
ル、ブチルスルホニル基等の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、(4  
6) フェニルスルホニル基、または(47) アジド基等が挙げられる。環  
15 Aおよび環Bは、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に1～10個有  
しててもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は  
同一または異なっていてもよい。環Aおよび環Bにおいて、好ましい置換  
基としては、置換基を有してもよい炭化水素基、アルコキシ基、カル  
ボキシ基、アルカノイルアミド基等が挙げられる。さらに好ましくは炭化  
20 水素基、アルコキシ基が挙げられる。

環Dで示される「置換基を有してもよい3～15員含窒素複素環」に  
おける「含窒素複素環」とは、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子含  
み、さらに窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原  
子を含んでいてもよい複素環を表わす。「3～15員含窒素複素環」として  
25 は、「3～15員含窒素不飽和複素環」、「3～15員含窒素飽和複素環」  
が挙げられる。

「3～15員含窒素不飽和複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、

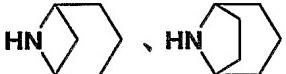
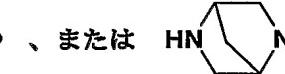
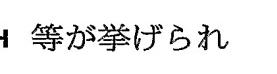
ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン等が挙げられる。また、「3～15員含窒素飽和複素環」としては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーキドロピリミジン、パーキドロピリダジン、パーキドロアゼピン、パーキドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーキドロオキサゼピン、パーキドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアゼピン、パーキドロチアゼピン、パーキドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーキドロインダゾール、パーキドロキノリン、パーキドロイソキノリン、パーキドロフタラジン、パーキドロナフチリジン、パーキドロキノキサリン、パーキドロキナゾリン、パーキドロシンノリン、パーキドロベンゾオキサゾール、パーキドロベンゾチアゾール、パーキドロベンゾイミダゾール、パーキドロカルバゾール、パーキドロアクリジン、



20 られる。

環Dで示される「3～15員含窒素複素環」として好ましくは、「5～10員含窒素複素環」が挙げられる。具体的には、例えば「5～10員含窒素不飽和複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、25 プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、イミダゾリ

ン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、  
5 テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、インドリ  
10 イン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒ  
15 ドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール等が挙げられる。また、「5～10員含  
20 窒素飽和複素環」としては、アゾカン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パ  
ーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒ  
ドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒ  
25 ドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チ  
アゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラ  
ヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、

テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロイングゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサンリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、  
、、、、または等が挙げられる。  
 10 る。

さらに、環Dで示される「含窒素複素環」として好ましくは、ピペリジンまたはピペラジンが挙げられる。さらに好ましくはピペリジンが挙げられる。

環Dで示される「置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環」における「置換基」とは、前記の環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環」における「置換基」と同じ意味を表わす。  
 15

環Dは、好ましくは無置換、または置換基を有していてもよい炭化水素基、モノーC1～4アルキルアミノ基、ジーC1～4アルキルアミノ基等で置換されたものが好ましい。さらに好ましくは無置換のものである。

R<sup>2</sup>で示される、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、R<sup>1</sup>で示される「保護されてもよい酸性基」における「保護基」で定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。  
 20

R<sup>2</sup>で示される、「置換基を有していてもよい炭化水素基」として好ましくはオキソ基で置換されたアルキル基またはオキソ基で置換された（炭素数3～8のシクロアルキル）－（炭素数1～4のアルキル）基である。

R<sup>2</sup>のうち、「保護され置いてもよい水酸基」とは「保護基」によって保護

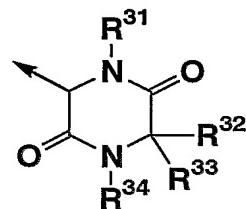
されていてもよい「水酸基」を表わし、水酸基の「保護基」としては、例えば、（1）例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数7～12のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよい例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-ブロピル、n-ブチル、tert-ブチル等の炭素数1～6のアルキル基、（2）例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばメチル、エチル、n-プロピル等の炭素数1～6のアルキル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数7～12のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよい例えばフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール基、（3）例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばメチル、エチル、n-プロピル等の炭素数1～6のアルキル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数7～12のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよい例えばベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル等の炭素数7～12のアラルキル基、（4）ホルミル、（5）例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばメチル、エチル、n-プロピル等の炭素数1～6のアルキル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数7～12のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい例えばアセチル、プロピオニル等の炭素数1～6のアルキルカルボニル基、（6）例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばメチル、エチル、n-プロピル等の炭素数1～6のアルキル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数7～12のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有してい

てもよい例えはフェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等の炭素数6～10のアリール一オキシカルボニル基、(7)例えは塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えはメチル、エチル、n-プロピル等の炭素数1～6のアルキル基、例えはフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール、例えはベンジル、フェニルエチル等の炭素数7～12のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有してもよい例えはベンゾイル、ナフチルカルボニル等の炭素数6～10のアリールカルボニル基、(8)例えは塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えはメチル、エチル、n-プロピル等の炭素数1～6のアルキル基、例えはフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール、例えはベンジル、フェニルエチル等の炭素数7～12のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有してもよい例えはベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル等の炭素数7～12のアラルキルカルボニル基、(9)例えは塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えはメチル、エチル、n-プロピル等の炭素数1～6のアルキル基、例えはフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール、例えはベンジル、フェニルエチル等の炭素数7～12のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有してもよいピラニルまたはフラニル、(10)例えはトリメチルシリル、トリエチルシリル等のトリ-C1～4アルキルシリル基等が用いられる。

R<sup>2</sup>で示される、「置換基を有してもよいアミノ基」における「置換基」としては、置換基を有してもよい炭化水素基、-SO<sub>2</sub>R<sup>201</sup>、=NR<sup>20</sup><sup>2</sup>、-OR<sup>203</sup>（式中、R<sup>201</sup>～R<sup>203</sup>は置換基を有してもよい炭化水素基である。）等が挙げられる。ここで、「置換基を有してもよい炭化水素基」とは、R<sup>1</sup>で示される「保護されていてもよい酸性基」における「保護基」で定義した「置換基を有してもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。R<sup>2</sup>で示される、「置換基を有してもよいアミノ基」の「置換基」として

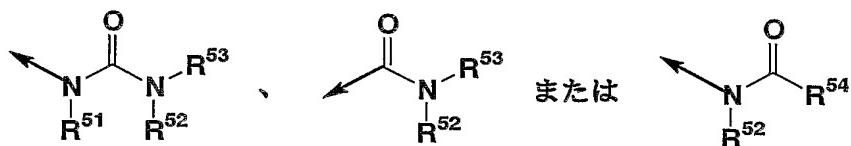
好ましくは、置換基を有していてもよい炭化水素基である。

R<sup>2</sup>で示される、「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」とは、環Aまたは環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」と同じ意味を表わす。R<sup>2</sup>で示される、「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」として好ましくは、置換基を有していてもよいピペリジン、またはピペラジン環であり、さらに好ましくは、



(式中、矢印は環Dとの結合位置を表わし、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>およびR<sup>34</sup>はそれぞれ独立して、環Aまたは環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」における「置換基」と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

R<sup>2</sup>として好ましくは、例えば置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基等が挙げられる。さらに好ましくは、

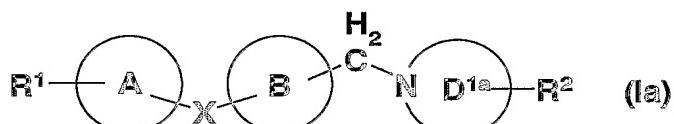


(式中、矢印は環Dとの結合位置を表わし、R<sup>51</sup>、R<sup>52</sup>、R<sup>53</sup>およびR<sup>54</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい3～15員複素環基、置換基を有していてもよいC1～4アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基または置換基を有していてもよいベンジルオキシ基を表わす。)等が挙げられる。ここで、  
「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよ

い3～15員複素環基」はそれぞれ前記と同じ意味を表わす。C1～4アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシまたはt-ブトキシ等が挙げられる。ここで、C1～4アルコキシ基、フェノキシ基またはベンジルオキシ基は任意の置換基を有していてもよい。C1～4アルコキシ基、フェノキシ基またはベンジルオキシ基の置換基としては、例えば前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」等が挙げられる。

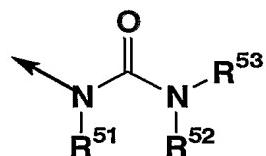
$R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、 $R^{53}$ または $R^{54}$ として好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい3～15員複素環基等が挙げられる。また、 $R^{52}$ および $R^{53}$ のうち、どちらか一方が水素原子である化合物が好ましい。

本発明においては、前記の好ましい基、好ましい環の組み合わせを含む一般式(I)の化合物が好ましい。例えば、環Dがピペリジンまたはピペラジン、Yがメチレン基である化合物、すなわち、一般式(Ia)

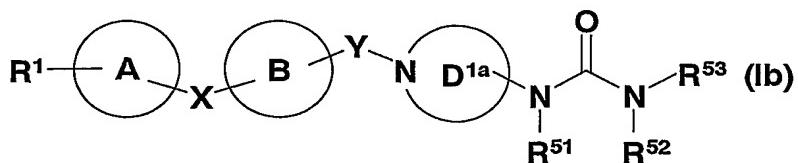


15

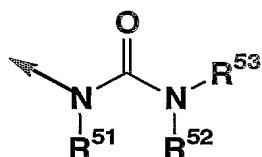
(式中、環D<sup>1a</sup>は置換基を有していてもよいピペリジンまたはピペラジンを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、環Dがピペリジンまたはピペラジン、R<sup>2</sup>が



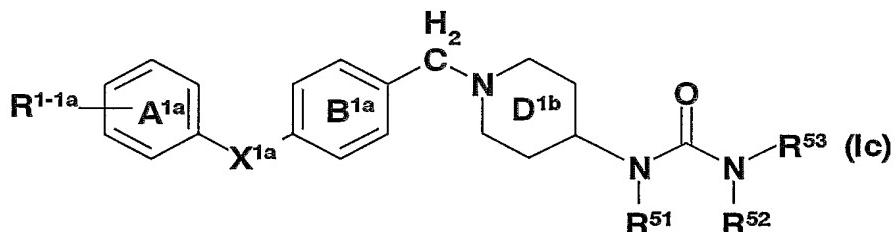
20 である化合物、すなわち、一般式(Ib)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、R<sup>1</sup>が-SO<sub>2</sub>NR<sup>102</sup>R<sup>103</sup>または-NR<sup>101</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>104</sup>、Xが単結合、-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-、-NR<sup>9</sup>-、-CO-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=N-OR<sup>10</sup>)-(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル、-OR<sup>11</sup>、またはフェニルを表わし、R<sup>9</sup>は、水素原子、C1~4アルキル、またはフェニルを表わし、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキルを表わす。) を表わし、Yがメチレンを表わし、環Aおよび環Bがそれぞれ独立して置換されていてもよいベンゼン環、環Dがピペリジン、R<sup>2</sup>が

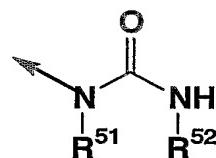


である化合物、すなわち、一般式 (Ic)

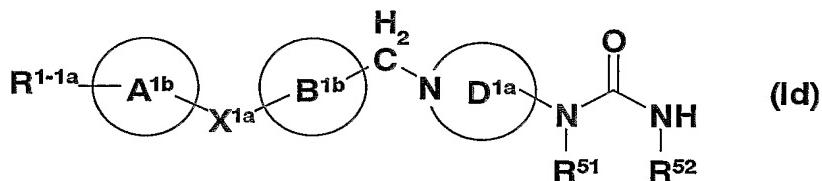


(式中、R<sup>1-1a</sup>は-SO<sub>2</sub>NR<sup>102</sup>R<sup>103</sup>または-NR<sup>101</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>104</sup>を、X<sup>1a</sup>が単結合、-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-、-NR<sup>9</sup>-、-CO-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=N-OR<sup>10</sup>)-(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル、-OR<sup>11</sup>、またはフェニルを表わし、R<sup>9</sup>は、水素原子、C1~4アルキル、またはフェニルを表わし、R<sup>10</sup>および

R<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)を、環A<sup>1a</sup>および環B<sup>1a</sup>はそれぞれ独立して置換基を有していてもよいベンゼン環を、環D<sup>1b</sup>は置換基を有していてもよいピペリジンを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、またはR<sup>1</sup>が-SO<sub>2</sub>N  
 5 R<sup>102</sup>R<sup>103</sup>または-NR<sup>101</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>104</sup>、Xが単結合、-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-、-N  
 R<sup>9</sup>-、-CO-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=N-O  
 R<sup>10</sup>)- (式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル、-OR<sup>11</sup>、またはフェニルを表わし、R<sup>9</sup>は、水素原子、C1～4アルキル、またはフェニルを表わし、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水  
 10 素原子またはC1～4アルキルを表わす。)を表わし、Yがメチレンを表わし、環Aおよび環Bがそれぞれ独立して置換されていてもよいベンゼン環または不飽和单環式複素環、環Dがピペリジンまたはピペラジン、R<sup>2</sup>が



である化合物、すなわち、一般式(Id)



15

(式中、環A<sup>1b</sup>および環B<sup>1b</sup>はそれぞれ独立して置換されていてもよいベンゼン環または5～6員芳香族環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

等が挙げられる。

20 本発明化合物としては、具体的に実施例に記載された化合物、または  
 2-[3-メチル-4-(4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェ

ノキシ} ベンジル) ピペラジン-1-イル] -N-フェニルヘキサンアミド、  
N- {4- [4- ( {4- [ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] -  
4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} メチル) フェノキシ] フエ  
ニル} メタンスルホンアミド、  
5 N- [4- (4- { [3- [ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] -  
4- (3-フルオロフェニル) ピロリジン-1-イル] メチル} フェノキシ)  
フェニル] メタンスルホンアミド、  
N- [4- (4- { [3- (ブチルアミノ) -4- (3-フルオロフェニル)  
ピロリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フエニル] メタンスルホンア  
10 ミド、  
N-ブチル-N- (1- {3-エチル-1- [4- (メチルスルホニル) ベ  
ンジル] -1H-ピラゾール-4-イル} ピペリジン-4-イル) -N'-フ  
エニル尿素、  
N-ブチル-N- [1- ( {4-メチル-2- [4- (トリフルオロメチル)  
15 フエニル] -1H-イミダゾール-5-イル} メチル) ピペリジン-4-イ  
ル] -N'-フエニル尿素、  
N- {4- [4- ( {3- [ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] -  
8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル} メチル) フェノキシ]  
フェニル} メタンスルホンアミド、  
20 N- [4- (4- { [4- (3-イソプロピル-5-メチル-4H-1, 2,  
4-トリアゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ)  
フェニル] メタンスルホンアミド、  
N- [4- (4- { [4- (2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-  
イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フエニル] メタンスル  
25 ホンアミド、  
N- [4- (4- { [4- [ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] -

3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、  
 N-[4-(4-{[4-(2-オキソ-3-フェニル-6-プロピルテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) ピペリジン-1-イル] メチル}  
 5 フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、  
 N-(4-{4-[ (3-ブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 3a, 4, 5-ヘキサヒドロ-6H-ピリド [4, 3, 2-d] キナゾリン-6-イル)  
 メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド、  
 N-(4-{4-[ (1-ブチル-2-オキソ-4-フェニルオクタヒドロ  
 10 ピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (2H)-イル] メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド、  
 N-{4-[4-( {8-[ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ]-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-イル} メチル) フェノキシ]  
 フェニル} メタンスルホンアミド、  
 15 N-[4-(4-{[ (2Z)-1-ブチル-2-(フェニルイミノ) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-d] [1, 3] オキサジン-6 (4H)-イル] メチル] フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、  
 N-[7-( {4-[ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) -9H-キサンテン-2-イル] メタンスルホンア  
 20 ミド等が挙げられる。

また、特に実施例に記載された化合物、その塩およびその溶媒和物、およびそのプロドラッグが好ましい。

さらに好ましくは、

N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ)-1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フ  
 25 エニル] メタンスルホンアミド、

N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(6-メチル-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、  
N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ペリジン-1-イル]メチル}-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド、  
N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、  
10 3-[({ブチル[1-(4-{4-[({メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]ベンズアミド、  
N-{4-[4-(4-[{4-[{(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}(フェニル)アミノ]ペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ]  
15 フェニル]メタンスルホンアミド、  
5-[({ブチル[1-(4-{4-[({メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-2-フルオロベンズアミド、  
5-[({ブチル[1-(4-{4-[({メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]  
20 -2,4-ジフルオロベンズアミド、  
N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3-シアノ-4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、  
25 N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}アミノ)ペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)

フェニル] メタンスルホンアミド、

またはN-[4-[4-[{4-[{(4-フルオロフェニル) アミノ]カルボニル} (1,3-チアゾール-4-イルメチル) アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド、その  
5 塩およびその溶媒和物、およびそのプロドラッグ等が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のもの  
および分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異

10 性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

15 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号 は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、 は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、 は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩としては薬理学的に許容される塩が好ましい。

塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロ

ペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

5 酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、  
20 一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、R<sup>0</sup>基によって四級化されたものを表わす。

ここで、R<sup>0</sup>基は、C 1～8 アルキル基、フェニル基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わす。

本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

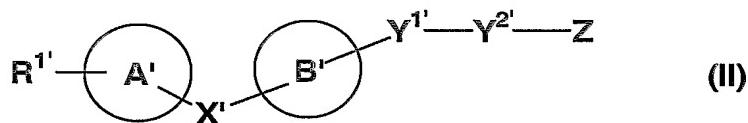
また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式（I）で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式（I）で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式（I）で示される化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基がアシル化、  
5 アルキル化、リン酸化された化合物（例、一般式（I）で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；一般式（I）で示される化合物が水酸基を有する場合、水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパンオイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；一般式（I）で示される化合物がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシリオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。  
また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 卷「分子設計」163～198 頁に記載されているような、生理的条件で一般式（I）で示される化合物に

変化するものであってもよい。さらに、一般式（I）で示される化合物は同位元素（例えば<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S、<sup>125</sup>I等）等で標識されていてもよい。

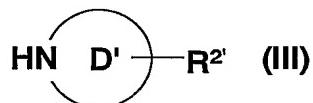
[本発明化合物の製造方法]

一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせて製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式（I）の塩として記載したものが用いられる。

一般式（I）で示される化合物のうち、環Dと隣接するスペーサーが—CH<sub>2</sub>—、—CO—または—SO<sub>2</sub>—である化合物は、一般式（II）



(式中、Zは水酸基または脱離基（例えば、ハロゲン原子、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等）を表わし、Y<sup>1'</sup>は結合手または主鎖の原子数1または2のスペーサーを表わし、Y<sup>2'</sup>は—CH<sub>2</sub>—、—CO—または—SO<sub>2</sub>—を表わし、R<sup>1'</sup>、X'、環A'、環B'は、各々R<sup>1</sup>、X、環A、環Bと同じ意味を表わす。ただし、R<sup>1'</sup>、X'、Y<sup>1'</sup>、Y<sup>2'</sup>、環A'、環B'がカルボキシリ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式（III）



(式中、式中、R<sup>2'</sup>、環D'は、各々R<sup>2</sup>、環Dと同じ意味を表わす。ただし、R<sup>2'</sup>、環D'がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)

- 5 で示される化合物をアルキル化、アミド化またはスルホンアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

このアルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド等）中、アルカリ（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）および10 ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウム存在下、0～150°Cの温度で行なわれる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、  
(2) 混合酸無水物を用いる方法、  
15 (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と-20°C～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～20°Cの温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと0～40°Cで反応

させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシリクロロライド、メシリクロロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40°Cで反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40°Cで反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40°Cで反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル t-ブチル エーテル等）中または無溶媒で、酸ハ

ライド（オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン等）と-20°C～還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを塩基（ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40°Cで反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は公知であり、以下の方法で行うことができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、  
5 t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル（Bn）基、フェナシル基等  
が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル（MOM）基、1-エトキシエチル（EE）基、メトキシエトキシメチル（MEM）基、2-テトラヒドロピラニル（THP）基、トリメチルシリル（TMS）基、トリエチルシリル（TES）基、t-ブチルジメチルシリル（TBDMs）基、t-ブチルジフェニルシリル（TBDPs）基、アセチル（Ac）基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル（Bn）基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル（Aloc）基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル（Trorc）基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブチキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル（Aloc）基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル（Bpoc）基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル（Bn）基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル（BOM）基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル（SEM）基等が挙げられる。

25 チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル（MOM）基、2-テトラヒドロピラニル（THP）基、ジ

フェニルメチル基、アセチル（Ac）基が挙げられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York,

5 1999 に記載されたものが用いられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- 10 (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方針を具体的に説明すると、

15 (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40°Cの温度で行なわれる。

20 (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルソル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100°C の温度で行なわれる。

25 (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テト

ラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、  
5 酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～20  
0℃の温度で行なわれる。

(4)シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

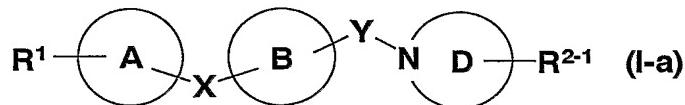
(5)金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

(6)金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリプチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

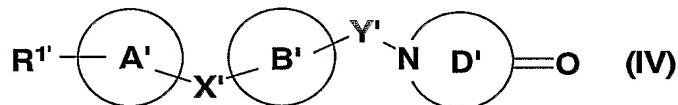
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い  
5 分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、R<sup>2</sup>が置換基を有していてもよいア  
ミノ基である化合物、すなわち、一般式 (I-a)



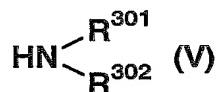
(式中、R<sup>2-1</sup>は、置換基を有していてもよいアミノを表わし、その他の記号  
10 は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (IV)



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)、

で示される化合物と一般式 (V)



15

(式中、R<sup>301</sup>およびR<sup>302</sup>は、同じでも異なっていてもよく、水素原子もしくは前記の「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」と同じ意味を表わし、その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。ただし、R<sup>301</sup>およびR<sup>302</sup>がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)

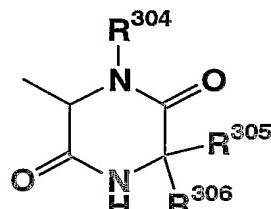
で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド等）中、三級アミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）および還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40°Cの温度で行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

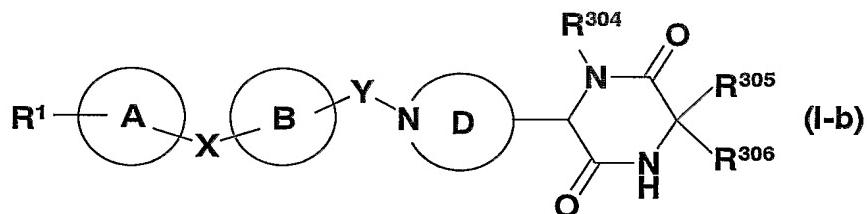
一般式（I）で示される化合物のうち、R<sup>2</sup>が

10



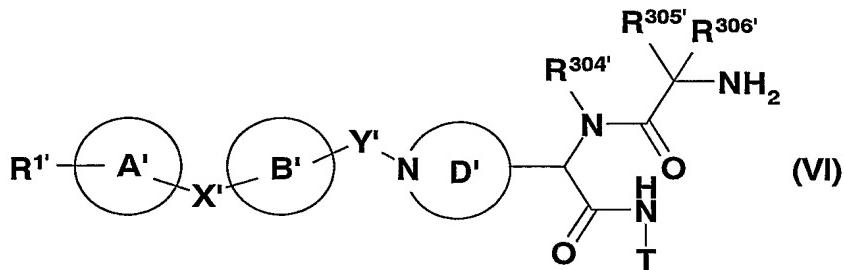
（式中、R<sup>304</sup>、R<sup>305</sup>およびR<sup>306</sup>は同じでも異なっていてもよく、前記の環Aおよび環Bで示される「置換基」を有していてもよい3～15員同素環または複素環における「置換基」と同じ意味を表わし、その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。）

15 である化合物、すなわち、一般式（I-b）



（式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物は、一般式（VI）

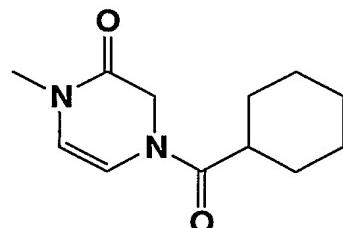


- (式中、Tは、C 1～4 アルキル基、C 5～6 の単環式炭素環、またはC 5～6 の単環式炭素環または1～2 個の窒素原子および／または1 個の酸素原子を含む5～6員環の単環複素環によって置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、R<sup>304'</sup>、R<sup>305'</sup>、R<sup>306'</sup>は各々R<sup>304</sup>、R<sup>305</sup>、R<sup>306</sup>と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、R<sup>304'</sup>、R<sup>305'</sup>、R<sup>306'</sup>がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)
- 10 で示される化合物を、環化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

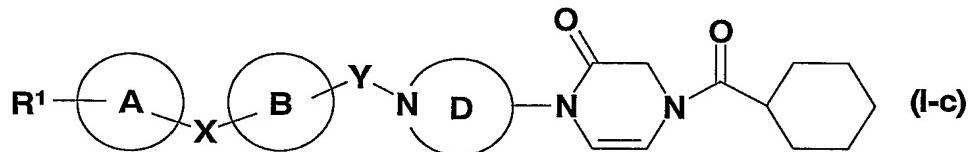
この環化方法は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、トルエン等）中、三級アミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）を用いるか、酸（酢酸、トリフルオロ酢酸等）を用いるか、または用いないで60～120°Cに加熱することにより行なわれる。この反応は、T基の切断と同時に環化される反応である。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

一般式（I）で示される化合物のうち、R<sup>2</sup>が

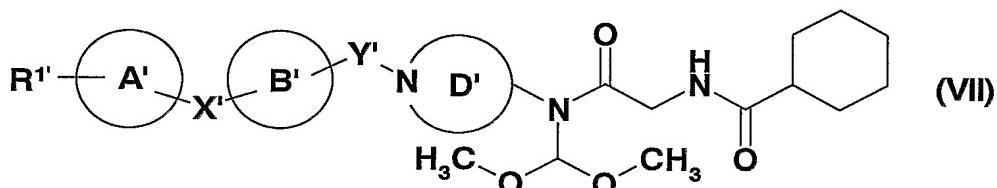


である化合物、すなわち、一般式 (I - c)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (VII)



5

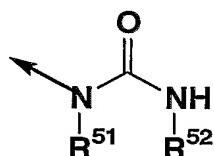
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を環化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

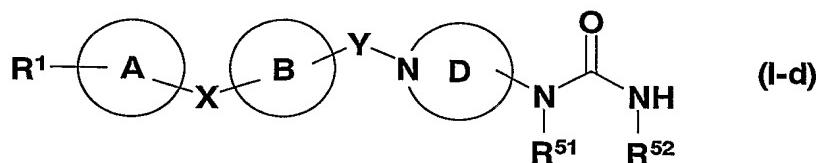
この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、トルエン等）中、酸（塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等）を用いて、60～120°Cに加熱することにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

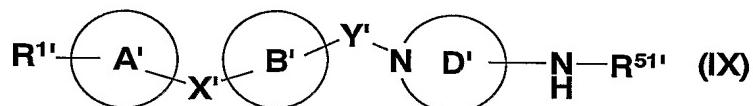
一般式 (I) で示される化合物のうち、R<sup>2</sup>が



15 である化合物、すなわち、一般式 (I - d)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IX)



5 (式中、 $\text{R}^{51'}$  は  $\text{R}^{51}$  と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、 $\text{R}^{51'}$  がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物と、一般式 (X)



10 (式中、 $\text{R}^{52'}$  は  $\text{R}^{52}$  と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、 $\text{R}^{52'}$  がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物を下記の反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

15 この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン等) 中、ジフェニルホスホリルアジド存在下、塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) を用いて、20～120°C で行なわれる。

20 保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。  
また、一般式 (I-d) で示される化合物は、一般式 (IX) で示される化

## 合物と、一般式 (XI)



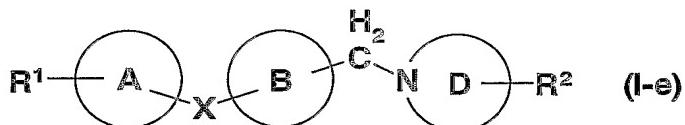
(式中、記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を下記の反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造するこ  
5 とができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等）中、トリホスゲン存在下、塩基（トリエチルアミン等）を用いて、0 ~ 40°Cで行なわれる。また、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド）中、1, 1'-カルボニルビ  
10 ス-1H-イミダゾール（CDI）存在下、塩基（トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等）を用いるか、用いないで、0 ~ 80°Cで行なわれる。

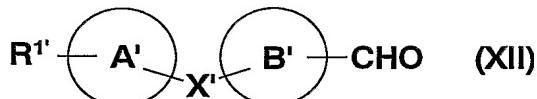
保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、Yがメチレンである化合物、すな  
わち、一般式 (I-e)

15



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
一般式 (XII)



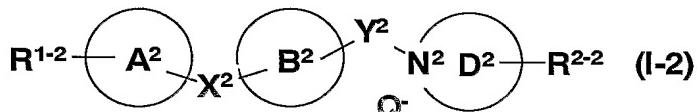
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (III) で示される化合物で示される化合物を還元的アミノ化に付し、  
必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができ  
20

る。

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、  
5 還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナト  
リウム、水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40°Cの温度で行なわ  
れる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子  
が四級アンモニウム塩を表わす化合物、すなわち一般式（I-2）



10

(式中、R<sup>1-2</sup>、R<sup>2-2</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>2</sup>、環A<sup>2</sup>、環B<sup>2</sup>、環D<sup>2</sup>は、各々R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、  
X、Y、環A、環B、環Dと同じ意味を表わし、N<sup>2</sup>は、窒素原子を表わす。  
ただし、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わすものとし、  
Qは、ハロゲン原子を表わすものとする。)

15 で示される化合物は、一般式（I）で示される化合物を一般式（VIII）

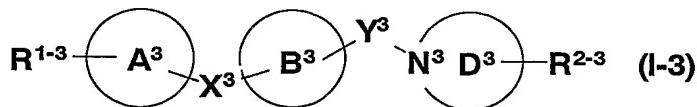


(式中、R<sup>0</sup>は、C1～4アルキル基またはフェニル基によって置換されたC  
1～4アルキル基を表わし、Qはハロゲン原子を表わす。)

で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

20 この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（アセトン、ジメチルホルムア  
ミド、メチルエチルケトン等）中、0～40°Cの温度で行なわれる。

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子  
がN-オキシドを表わす化合物、すなわち一般式（I-3）



(式中、 $\text{R}^{1-3}$ 、 $\text{R}^{2-3}$ 、 $\text{X}^3$ 、 $\text{Y}^3$ 、環 $\text{A}^3$ 、環 $\text{B}^3$ 、環 $\text{D}^3$ は、各々 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、環 $\text{A}$ 、環 $\text{B}$ 、環 $\text{D}$ と同じ意味を表わし、 $\text{N}^3$ は窒素原子を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子が $\text{N}-\text{オキシド}$ を表わすものとする。)

5 で示される化合物は、一般式(I)で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、 $t$ -ブチルアルコール等)中で、過剰の酸化剤(過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸(例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等)、オキソ(ポタシウムパーオキシモノスルフェートの商品名)、過マンガン酸カリウム、クロム酸等)の存在下、20~60°Cの温度で反応させることにより行なわれる。

本発明化合物は、これらの反応をもとに、また一部改変した反応を用いて15 製造することができる。

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、公知の方法、例えば「Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて製造することができる。

20 その他の出発原料または試薬として用いる化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)またはElmer J.Rauckman et. al., J.Org.Chem., vol.41, No.3, 1976, p564-565等に記載された方法等を組み合わせて容易に製造することができる。

25 本明細書中の各反応において、加熱を伴なう反応は、当業者にとって明ら

かのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）  
5 に担持させた固相担持試薬を用いててもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再  
10 結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### [毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

15 [医薬品への適応]

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式（I）で示される本発明化合物は、CCR5受容体の作用を制御するので、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、  
20 多発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウィルス感染症（後天性免疫不全症候群等）、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療に有用である。

25 一般式（I）で示される本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的

に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、  
1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、  
5 1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、  
静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持  
続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、  
上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場  
10 合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用  
液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆  
粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル  
15 が含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は  
そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結  
晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポ  
リビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（纖  
維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、  
20 安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常  
法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、  
ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル  
ロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆して  
25 いてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれ  
れる。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤  
5 は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。  
10 溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これら  
15 は最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、ス  
20 プレー剤、坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355  
25 号に詳しく記載されている。

本発明の一般式（I）で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、ま

たはそのプロドラッグは、他の薬剤、例えば、HIV感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、  
5 希釈剤等と混合して製剤化し、HIV感染の予防および／または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。

本発明の一般式（I）で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグは、他のHIV感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）に対して耐性を獲得したHIV-1に対して感染阻害作用を有する。従って、他のHIV感染の予防および／または治療剤が効果を示さなくなつたHIV感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているHIV-1株が耐性を獲得したHIV感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

15 本発明は一般式（I）で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグとHIV感染を阻害しない薬物を組み合わせてなり、単剤よりもHIV感染の予防および／または治療効果が増強されたものをも含む。

本発明の一般式（I）で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと組み合わせて用いられる他のHIV感染の予防および／または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ケモカイン拮抗剤（例えば、CCR2拮抗剤、CCR3拮抗剤、CCR4拮抗剤、CCR5拮抗剤、CXCR4拮抗剤等）、フェージョン阻害剤、HIV-1の表面抗原に対する抗体、HIV-1のワクチン等が挙げられる。

25 逆転写酵素阻害剤として、具体的には、（1）核酸系逆転写酵素阻害剤のジドブシン（商品名：レトロビル）、ジダノシン（商品名：ヴァイデックス）、

ザルシタбин（商品名：ハイビッド）、スタブジン（商品名：ゼリット）、ラミブジン（商品名：エピビル）、アバカビル（商品名：ザイアジェン）、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタбин（商品名：コビラシル）、PMMA（商品名：テノフォヴィル）等、（2）非核酸系逆転写酵素阻害剤のネビラピン（商品名：ビラミューン）、デラビルジン（商品名：レスクリプター）、エファビレンツ（商品名：サスティバ、ストックリン）、カプラヴィリン（AG1549）等が挙げられる。

プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、インジナビル（商品名：クリキシバン）、リトナビル（商品名：ノービア）、ネルフィナビル（商品名：ビラセプト）、サキナビル（商品名：インビラーゼ、フォートベース）、アンプリナビル（商品名：エジネラーゼ）、ロピナビル（商品名：カレトラ）、ティプラナビル等が挙げられる。

ケモカイン拮抗剤としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、RANTES、SDF-1 $\alpha$ 、SDF-1 $\beta$ 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン（Eotaxin）、MDC等が挙げられる。

20 内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Met-SDF-1 $\alpha$ 、Met-SDF-1 $\beta$ 等が挙げられる。

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140等が挙げられる。

CCR2拮抗剤としては、具体的には、WO99/07351号、WO99/40913号、  
25 WO00/46195号、WO00/46196号、WO00/46197号、WO00/46198号、WO00/46199号、WO00/69432号、WO00/69815号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803

(2000) に記載された化合物等が挙げられる。

CCR 3 拮抗剤としては、具体的には、DE19837386 号、WO99/55324 号、  
WO99/55330 号、WO00/04003 号、WO00/27800 号、WO00/27835 号、WO00/27843  
号、WO00/29377 号、WO00/31032 号、WO00/31033 号、WO00/34278 号、  
5 WO00/35449 号、WO00/35451 号、WO00/35452 号、WO00/35453 号、WO00/35454  
号、WO00/35876 号、WO00/35877 号、WO00/41685 号、WO00/51607 号、  
WO00/51608 号、WO00/51609 号、WO00/51610 号、WO00/53172 号、WO00/53600  
号、WO00/58305 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502 号、  
WO00/59503 号、WO00/62814 号、WO00/73327 号または WO01/09088 号に記  
10 載された化合物等が挙げられる。

CCR 5 拮抗剤としては、具体的には、例えば TAK-779、SCH-  
351125 (SCH-C)、SCH-417690 (SCH-D)、UK  
-427857、GW873140A (ONO-4128)、TAK-22  
0 等が挙げられる。さらに、例えば WO99/17773 号、WO99/32100 号、  
15 WO00/06085 号、WO00/06146 号、WO00/10965 号、WO00/06153 号、WO00/21916  
号、WO00/37455 号、EP1013276 号、WO00/38680 号、WO00/39125 号、WO00/40239  
号、WO00/42045 号、WO00/53175 号、WO00/42852 号、WO00/66551 号、  
WO00/66558 号、WO00/66559 号、WO00/66141 号、WO00/68203 号、JP2000309598  
号、WO00/51607 号、WO00/51608 号、WO00/51609 号、WO00/51610 号、  
20 WO00/56729 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502 号、WO00/59503  
号、WO00/76933 号、WO98/25605 号、WO99/04794 号、WO99/38514 号または  
Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000) に記載された化合物などが挙げられる。

CXCR 4 拮抗剤としては、具体的には、例えば AMD-3100、AM  
D-070、T-22、KRH-1120、KRH-1636 または  
25 WO00/66112 号に記載された化合物などが挙げられる。

フュージョン阻害剤としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-

1249等が挙げられる。

以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量  
5 は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるもの  
ではない。

ジドブジン：100mgカプセル、1回200mg、1日3回；

300mg錠剤、1回300mg、1日2回；

ジダノシン：25～200mg錠剤、1回125～200mg、1日2回；

10 ザルシタビン：0.375mg～0.75mg錠剤、1回0.75mg、1日3回；

スタブジン：15～40mgカプセル、1回30～40mg、1日2回；

ラミブジン：150mg錠剤、1回150mg、1日2回；

アバカビル：300mg錠剤、1回300mg、1日2回；

ネピラピン：200mg錠剤、1回200mg、14日間1日1回、その後1日2回；

15 デラビルジン：100mg錠剤、1回400mg、1日3回；

エファビレンツ：50～200mgカプセル、1回600mg、1日1回；

インジナビル：200～400カプセル、1回800mg、1日3回；

リトナビル：100mgカプセル、1回600mg、1日2回；

ネルフィナビル：250mg錠剤、1回750mg、1日3回；

20 サキナビル：200mgカプセル、1回1,200mg、1日3回；

アンプレナビル：50～150mg錠剤、1回1,200mg、1日2回。

#### [発明の効果]

一般式（I）で示される本発明化合物は、例えばCCR5拮抗作用を有することから、CCR5が関与する疾患の予防および／または治療剤として有

25 用である。

## 発明を実施するための最良の形態

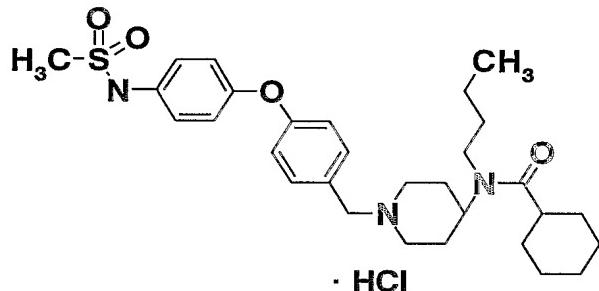
以下、参考例、実施例、生物学的実施例、および製剤例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ  
5 内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRデータは特に記載しない限り、<sup>1</sup>H-NMRのデータである。

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名  
10 を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標、バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製）またはACD/Nameバッチ（登録商標、バージョン4.5、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いるか、またはIUPAC命名法に準じて命名したものである。例えば、



15 で示される化合物は、N-ブチル-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩と命名された。

実施例1：1-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル)

20 ピペリジン-4-オール

4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンズアルデヒド(2.50

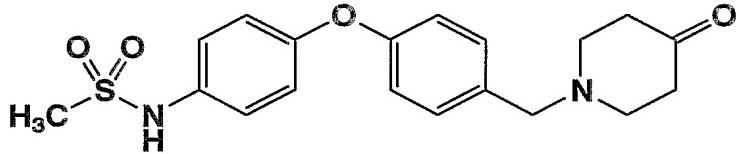
g) のジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に、4-ヒドロキシピペリジン (1.74 g) および酢酸 (2.5 mL) を加え攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.18 g) を加え、2日間攪拌した。反応終了後、反応液を2N水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。

5 有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=10:1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.90 g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.29-1.42 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.43 (m, 1H), 4.51 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 2H), 9.59 (br s, 1H)。

15 実施例2: 1-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル)ピペリジン-4-オン

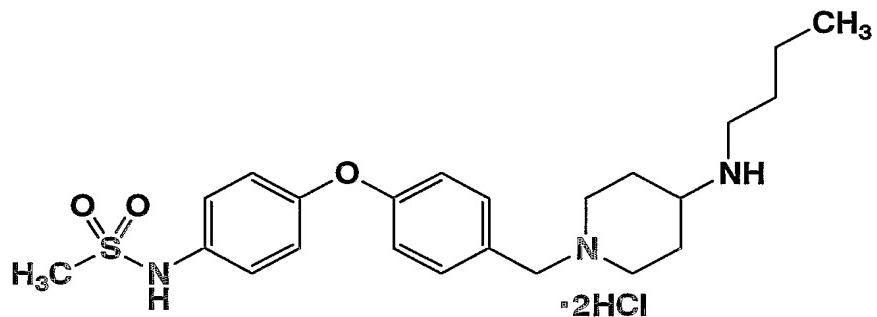


実施例1で製造した化合物 (1.79 g) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3 mL) を加えた。反応液に氷冷下、三酸化硫黄ピリジン錯体 (1.52 g) を加え、1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=20:1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.76 g)を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.33 (t, J=6.0 Hz, 4H), 2.66 (t, J=6.0 Hz, 4H), 2.95 (s, 3H),  
 3.57 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J=9.0 Hz, 2H),  
 7.33 (d, J=8.5 Hz, 2H), 9.59 (s, 1H)。

5

実施例 3 : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸塩



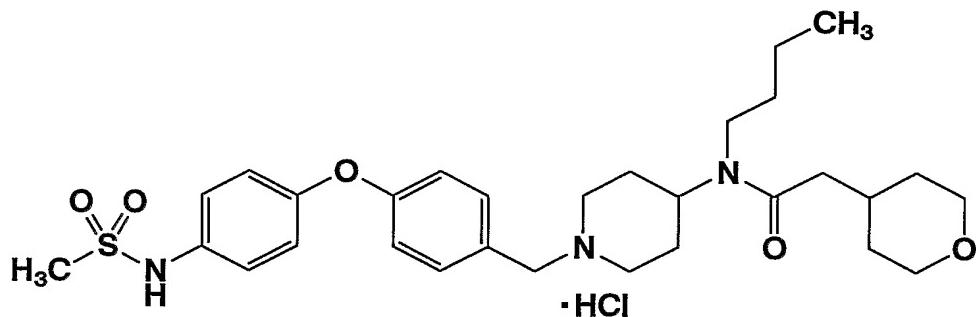
実施例 2 で製造した化合物 (400 mg) のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、n-ブチルアミン (0.2 mL) およびトリエチルアミン (0.2 mL) を加え攪拌した。反応液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (440 mg) を加え、20 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) にて精製し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (267 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.99 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H),  
 1.97-2.10 (m, 2H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.06 (d,

J=9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

実施例4：N-ブチル-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド・塩酸塩



実施例3で製造した化合物（183mg）のジメチルホルムアミド（3mL）溶液に、4-テトラヒドロピラニル酢酸（70mg）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩（105mg）  
10 およびジメチルアミノピリジン（155mg）を加え一昼夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=25:1）にて精製し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を  
15 有する本発明化合物（79mg）を得た。

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール=10:1);  
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.24-1.69 (m, 8H), 1.87-2.40 (m, 7H),  
2.95 (s, 3H), 3.02-3.48 (m, 6H), 3.49-3.61 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 2H), 4.12 (m, 1H),  
4.27-4.30 (m, 2H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0 Hz,  
20 2H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

実施例 4 (1) : 2-シクロヘキシル-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]-N-プロピルアセトアミド・塩酸塩

n-ブチルアミンの代わりにn-プロピルアミンを用いて、および4-テトラヒドロピラニル酢酸の代わりに相当するシクロヘキシル酢酸を用いて、実施例3→実施例4と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.86-1.39 (m, 9H), 1.48-2.14 (m, 9H), 2.22 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.27-2.39 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.25 (m, 4H), 3.49-3.61 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.27-4.29 (m, 2H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

### 参考例 1

15 1-t-ブトキカルボニル-4-ブチルアミノピペリジン

1-t-ブトキカルボニルピペリジン-4-オン (10.0 g) のジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、n-ブチルアミン (6.0 mL) およびトリエチルアミン (7.0 mL) を加え攪拌した。反応液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (16.0 g) を加え、さらに 1.5 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19-1.53 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.82-1.87 (m, 2H), 2.55-2.66 (m, 3H), 2.74-2.82 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 2H)。

参考例 2 : 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - (N - シクロヘキシリカルボニル - N - ブチルアミノ) ピペリジン

参考例 1 で製造した化合物の塩化メチレン (100 mL) 溶液に、シクロヘキシリカルボニル (7.5 g)、1 - エチル - 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド・塩酸塩 (14.5 g) および 4 - N, N - デジメチルアミノピリジン (9.2 g) を加え一昼夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、以下の物性を有する標題化合物 (8.97 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.87-1.01 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.05-1.81 (m, 16H), 1.46 (s, 9H), 1.89 (m, 1H), 2.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68 - 2.85 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 2H), 4.09-4.35 (m, 2H), 4.52 (m, 1H)。

15

参考例 3 : 4 - [(N - シクロヘキシリカルボニル - N - ブチル) アミノ] ピペリジン・塩酸塩

参考例 2 で製造した化合物 (8.92 g) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (20 mL) を加え 30 分攪拌した。反応終了後、反応液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣に 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (7.98 g) を得た。

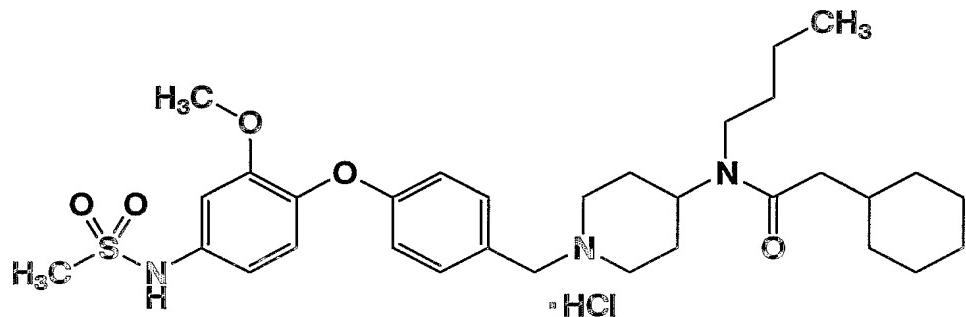
TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.92-1.08 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.15-2.36 (m, 17H), 2.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01-3.30 (m, 4H), 3.41-3.53 (m, 2H), 4.15 (m, 1H)。

実施例5（1）～実施例5（54）

4-ヒドロキシピペリジンの代わりに参考例3で製造した化合物または相当するアミン誘導体、および4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンズアルデヒドまたは相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例1と同様の操作に付し、常法によって塩酸塩にすることにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例5（1）：N-ブチル-2-シクロヘキシリ-N-[1-(4-{2-メトキシ-4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アセトアミド・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.87-1.01 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.07-2.06 (m, 15H),  
 15 2.19 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.49-2.84 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.49-3.59  
 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (br s, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 3H), 6.99 (d, J=8.5  
 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.94 (br s, 1H), 12.14 (s, 1H)。

実施例5（2）：N-ブチル-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.55-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H),  
 4.33-4.25 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.30-3.02 (m, 4H), 2.95 (s, 3H),  
 2.48 (m, 1H), 2.35-2.08 (m, 2H), 1.98-1.63 (m, 7H), 1.63-1.18 (m, 9H), 1.03-0.88 (m,  
 5 3H)。

実施例 5 (3) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N-[1-(4-{4  
 -[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ペペリジン-4  
 -イル]アセトアミド・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.55-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H),  
 4.32-4.24 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.30-3.01 (m, 4H), 2.95 (s, 3H),  
 2.40-2.08 (m, 4H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.60-1.10 (m, 7H), 1.10-0.90 (m, 5H)。

15 実施例 5 (4) : N-ブチル-3-シクロヘキシル-N-[1-(4-{4  
 -[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ペペリジン-4  
 -イル]プロパンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.56-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H),  
 4.32-4.23 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.95 (s, 3H),  
 2.50-2.03 (m, 4H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 10H),  
 1.05-0.83 (m, 5H)。

実施例 5 (5) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N-{1-[ (3, 5  
 25 -ジメチル-1-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-1H  
 -ピラゾール-4-イル)メチル]ペペリジン-4-イル}アセトアミド・

## 塩酸塩

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91-1.06 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.14-1.83 (m, 13H),

1.89-1.97 (m, 2H), 2.23 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.32-2.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.39 (s,

5 3H), 3.04 (s, 3H), 3.12-3.29 (m, 4H), 3.61-3.71 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.27 (m, 1H),

7.41 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

実施例5(6) : N-(1-{4-[4-(アミノスルホニル)フェノキシ]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-N-ブチル-2-シクロヘキシリニアセ

## 10 トアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91-1.04 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.12-1.99 (m, 15H),

2.22 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.25-2.36 (m, 2H), 2.97-3.30 (m, 4H), 3.46-3.60 (m, 2H),

4.10 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.13 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.55 (d,

15 J=8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

実施例5(7) : N-ブチル-2-シクロヘキシリル-N-[1-( {4' - [ (メチルスルホニル)アミノ]ビフェニル-3-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]アセトアミド・塩酸塩

## 20 TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.87-1.05 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.13-2.14 (m, 15H),

2.21 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.08-3.28 (m, 4H), 3.54-3.65

(m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.37-4.39 (m, 2H), 7.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.5 Hz,

1H), 7.57 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.74-7.82 (m, 2H)。

25

実施例5(8) : N-{4-[4-( {4-[ブチル(2-シクロヘキシリル

エチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.98-1.08 (m, 2H), 1.18-1.41 (m, 7H),

5 1.53-1.80 (m, 8H), 2.24-2.49 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 3.05-3.21 (m, 6H), 3.70-3.81 (m, 3H), 4.32 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J=13.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

実施例5(9) : N-[ (1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシリメチ

10 ル)-2-オキソエチル]-1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.84-1.06 (m, 2H), 1.13-1.41 (m, 4H), 1.55-2.14 (m, 11H),

2.59 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.97-3.09 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.39

15 (dd, J=9.5, 5.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

実施例5(10) : N-[4-{4-[ (3S)-3-(シクロヘ

キシリメチル)-2,5-ジオキソピペラジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07

(brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.04 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.64-3.52 (m, 2H),

25 3.15 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.20-1.60 (m, 10H), 1.49 (m, 1H), 1.39-1.10 (m, 4H), 1.09-0.80 (m, 2H)。

実施例5(11) : N-[4-[4-(4-(シクロヘキシリカルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]メチル)フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

5 TLC : 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.53-3.33 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.19-1.88 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 5H), 1.49-1.21 (m, 5H)。

10

実施例5(12) : N-ブチル-2-シクロヘキシリル-N-[1-(4-{2-メトキシ-4-[メチルスルホニル]アミノ}フェノキシ]ベンジル)ピペリジン-3-イル]アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.87-1.00 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.08-1.93 (m, 16H), 2.11 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.45-2.64 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.18-3.37 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.86-4.00 (m, 2H), 4.20 (dd, J=13.0, 4.0 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 3H), 6.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.83 (br s, 1H), 11.87 (s, 1H)。

20

実施例5(13) : N-ブチル-2-シクロヘキシリル-N-[1-(4-{[4-メチルフェニル]スルホニル]アミノ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.89-1.06 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.12-2.09 (m, 15H), 2.21 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.97-3.27 (m, 4H), 3.41-3.54

(m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.18-4.20 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

実施例5(14)：1-(4-(4-(N-シクロヘキシリメチルカルボニル-N-メチルスルフォニルアミノ)フェノキシ)ベンジル)-4-(N-プロピル-N-シクロヘキシリメチルカルボニルアミノ)ピペリジン・塩酸塩

TLC : Rf 0.82 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.77-1.39 (m, 13H), 1.47-1.96 (m, 16H), 2.05 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.22 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.24-2.41 (m, 2H), 3.04-3.26 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.51-3.65 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.31-4.33 (m, 2H), 7.13 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

実施例5(15)：4-[4-{[4-(4-ブロモベンゾイル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ]安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.83-2.15 (m, 4H), 2.94-3.09 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.31 (br s, 2H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 10.52 (br s, 1H), 12.86 (br s, 1H)。

実施例5(16)：4-[4-( {4-[ (3S)-3-(シクロヘキシリメチル)-2,5-ジオキソピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)フェノキシ]安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.65 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17

(brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.07 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J = 6.6, 5.4$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.84-1.56 (m, 7H), 1.48 (m, 1H), 1.38-1.08 (m, 4H), 1.08-0.80 (m, 2H)。

5

実施例 5 (17) : 5-クロロ-2-[4-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン・塩酸塩

TLC :  $R_f = 0.48$  (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  7.86-7.81 (m, 2H), 7.33(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.23(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.14(s, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 4.78(s, 2H), 4.26(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H)。

実施例 5 (18) : N-ブチル-2-シクロヘキシリル-N-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]アセトアミド・塩酸塩

TLC :  $R_f = 0.82$  (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  7.50-7.37 (m, 4H), 7.18(t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.07-7.02(m, 4H), 4.27(s, 2H), 4.15(m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 8H), 1.40-1.10 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.97(t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

実施例 5 (19) : 4-[4-[4-[ブチル(シクロヘキシリルアセチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]安息香酸・塩酸塩

TLC :  $R_f = 0.43$  (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  8.04(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.56(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.17(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.07(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.31(s, 2H), 4.16(m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H),

3.30-3.00 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 8H),  
1.40-1.10 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.97(t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 5 (20) : N-ブチル-2-シクロヘキシリ-N- {1-[ (3,  
5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] ピペ  
リジン-4-イル} アセトアミド・2塩酸塩  
TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58-7.45(m, 5H), 4.24(s, 2H), 4.15(m, 1H), 3.60-3.50 (m,  
2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.37(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.40-2.10 (m, 4H), 2.00-1.80 (m,  
10 2H), 1.80-1.40 (m, 8H), 1.40-1.10 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.98(t, J = 7.4 Hz, 3H)。

実施例 5 (21) : N-ブチル-2-シクロヘキシリ-N- (1-{ [1-  
(4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-  
イル] メチル} ピペリジン-4-イル) アセトアミド・2塩酸塩  
15 TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.26(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92(d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.24(s, 2H),  
4.15(m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.37(s, 3H), 2.32(s, 3H),  
2.40-2.20 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 8H), 1.40-1.10 (m, 5H),  
1.00-0.90 (m, 2H), 0.98(t, J = 7.4 Hz, 3H)。

20 実施例 5 (22) : N-{4-[4-( {4-[4-(シクロヘキシリカル  
ボニル) ピペラジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキ  
シ] フェニル} メタンスルホンアミド・2塩酸塩  
TLC : Rf 0.59 (塩化メチレン:メタノール=5:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.21-1.49 (m, 6H), 1.70-1.98 (m, 10H), 2.20-2.35 (m, 2H),  
2.60-2.70 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.95-3.23 (m, 4H), 3.55-3.80 (m, 4H), 4.28 (s, 2H),

7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。

実施例5（23）：N-{4-[4-( {4-[5-(シクロヘキシリカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.15-1.49 (m, 6H), 1.60-1.98 (m, 10H), 2.35-2.88 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.72 (m, 4H), 3.89 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.62 (d, J = 22.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例5（24）：2-シクロヘキシリル-N-[1-(4-{4-[ (メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.89-1.00 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 3H), 1.68-1.71 (m, 8H), 2.03 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.11-2.16 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例5（25）：2-シクロヘキシリル-N-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.62 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.00 (m, 2H), 1.13-1.29 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 8H), 2.03

(d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.12-2.15 (m, 2H), 3.05-3.13 (m, 2H), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 2H)。

5 実施例 5 (26) : 2-シクロヘキシル-N-[1-[3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]ピペリジン-4-イル}アセトアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91-1.02 (m, 2H), 1.14-1.34 (m, 3H), 1.69-1.85 (m, 8H), 2.05

10 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.13-2.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.45-7.60 (m, 5H)。

実施例 5 (27) : N-[4-[4-(4-[5S]-5-(シクロヘキシルメチル)-1-イソプロピル-3,6-ジオキソピペラジン-2-イル]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-2.36 (m, 24H), 2.95 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.46-3.69 (m,

3H), 3.78-4.12 (m, 3H), 4.26 (brs, 2H), 7.00-7.18 (m, 4H), 7.26-7.34 (m, 2H),

20 7.40-7.48 (m, 2H)。

実施例 5 (28) : N-[4-[4-(4-[5S]-5-(シクロヘキシルメチル)-1-(2-メトキシエチル)-3,6-ジオキソピペラジン-2-イル]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]フェニル}メ

25 タンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-2.32 (m, 21H), 2.95 (s, 3H), 2.84-3.02 (m, 3H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.80-4.14 (m, 3H), 4.26 (brs, 2H), 7.00-7.14 (m, 4H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 2H)。

5 実施例5(29) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ (5S) - 5 - (シクロヘキシリルメチル) - 1 - メチル - 3 , 6 - ジオキソピペラジン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (m, 1H), 1.12-1.36 (m, 3H), 1.44-2.38 (m, 14H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.36 (brs, 3H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.86-4.34 (m, 2H), 4.25 (brs, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 2H)。

実施例5(30) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ (5S) - 1 - ベンジル - 5 - (シクロヘキシリルメチル) - 3 , 6 - ジオキソピペラジン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.78 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-2.40 (m, 18H), 2.95 (s, 3H), 3.44-3.56 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 4.02-4.30 (m, 4H), 5.22 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 4H), 7.24-7.40 (m, 6H), 7.40-7.50 (m, 3H)。

実施例5(31) : (3S) - 3 - (シクロヘキシリルメチル) - 1 - イソブロピル - 6 - [1 - (4 - フエノキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] ピペラジン - 2 , 5 - ジオン・塩酸塩

TLC : Rf 0.84 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-2.38 (m, 24H), 3.03 (m, 2H), 3.46-3.70 (m, 3H), 3.76-4.10 (m, 2H), 4.26 (brs, 2H), 7.00-7.06 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.36-7.58 (m, 4H)。

5 実施例5(32) : (3S)-3-(シクロヘキシリルメチル)-1-(2-メトキシエチル)-6-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-2, 5-ジオン・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.77 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-1.10 (m, 2H), 1.12-2.10 (m, 16H), 2.16-2.62 (m, 2H), 2.98-4.14 (m, 11H), 4.26 (brs, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.30-7.54 (m, 4H)。

実施例5(33) : (3S)-1-ベンジル-3-(シクロヘキシリルメチル)-6-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-2, 5-ジオン・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.86 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.84-2.40 (m, 18H), 2.76-3.04 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.16-4.34 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 6.98-7.14 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.20-7.52 (m, 9H)。

20

実施例5(34) : (3S)-3-(シクロヘキシリルメチル)-6-{1-[ (3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル]ピペリジン-4-イル} -1-イソプロピルピペラジン-2, 5-ジオン・塩酸塩

25 T L C : R<sub>f</sub> 0.74 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.84-2.36 (m, 24H), 2.36 (brs, 3H), 2.38 (brs, 3H), 3.04-3.24

(m, 2H), 3.60-4.10 (m, 5H), 4.25 (brs, 2H), 7.40-7.60 (m, 5H)。

実施例5(35)：(3S)-3-(シクロヘキシリメチル)-6-{1-[  
5 (3,5ジメチル-1フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチ  
ル]ピペリジン-4-イル}-1-メチルピペラジン-2,5ジオン・塩  
酸塩

TLC: Rf 0.74 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.84-2.40 (m, 18H), 2.35 (m, 6H), 3.00 (brs, 3H), 3.09 (m,  
2H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.82-4.12 (m, 2H), 4.24 (brs, 2H), 7.40-7.60 (m, 5H)。

10

実施例5(36)：(3S)-3-(シクロヘキシリメチル)-6-{1-[  
5 (3,5ジメチル-1フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチ  
ル]ピペリジン-4-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペラジン-2,5  
ジオン・塩酸塩

15 TLC: Rf 0.74 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.80-2.40 (m, 18H), 2.35 (brs, 3H), 2.38 (brs, 3H), 3.00-3.20  
(m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.49-3.72 (m, 4H), 3.88-4.16 (m, 3H), 4.25 (brs, 2H), 7.40-7.62  
(m, 5H)。

20 実施例5(37)：N-ブチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジ  
ン-4-カルボキサミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.52 (m, 4H), 1.82-2.05 (m, 4H),  
2.49 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 2H), 3.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.28 (s,  
2H), 7.02-7.06 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.7  
Hz, 2H)。

25

実施例5(38)：N-(シクロヘキシリルメチル)-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.64 (クロロホルム:メタノール=10:1);

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.86-0.97 (m, 2H), 1.15-1.28 (m, 4H), 1.46 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 4H), 1.89-2.05 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 3.00 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.7 Hz, 2H)。

10 実施例5(39)：N-ブチル-N-(シクロヘキシリルメチル)-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.71 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.89-1.00 (m, 5H), 1.18-1.71 (m, 13H), 1.92-2.00 (m, 5H), 2.92-3.55 (m, 6H), 3.51-3.55 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

実施例5(40)：1-ベンジル-4-{[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン・2塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム:メタノール=10:1);

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 1.90-2.10 (m, 4H), 3.00-3.60 (m, 12H), 4.30 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 7H)。

実施例5(41)：1-(シクロヘキシリルメチル)-4-{[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン・2塩酸塩

25

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.02-1.43 (m, 5H), 1.70-2.01 (m, 10H), 3.03 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.03-3.69 (m, 12H), 4.31 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

5

実施例 5 (42) : N-ブチル-1-(4-{4-[メチルスルホニル]アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩  
 TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.52 (m, 4H), 1.84-2.04 (m, 4H),  
 10 2.48 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 5 (43) : N-(シクロヘキシリルメチル)-1-(4-{4-[メチルスルホニル]アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩  
 TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.85-1.00 (m, 2H), 1.15-1.46 (m, 5H), 1.65-2.13 (m, 8H), 2.49 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H),  
 20 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 5 (44) : N-ブチル-N-(シクロヘキシリルメチル)-1-(4-{4-[メチルスルホニル]アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩  
 TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.89-1.00 (m, 5H), 1.21-2.00 (m, 18H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.36

(m, 6H), 3.51-3.54 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。

実施例 5 (4 5) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ ( 4 - ベンジルピペラジン  
5 - 1 - イル) カルボニル] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フエノキシ] フ  
エニル} メタンスルホンアミド・2 塩酸塩  
TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.90-2.10 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.56 (m, 12H), 4.30 (s,  
2H), 4.39 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
10 7.47-7.55 (m, 7H)。

実施例 5 (4 6) : N - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - { [ 4 - ( シクロヘキシリメ  
チル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル} ピペリジン - 1 - イル) メチル]  
フエノキシ} フエニル) メタンスルホンアミド・2 塩酸塩  
15 TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.05-1.43 (m, 5H), 1.70-2.01 (m, 10H), 2.95 (s, 3H), 3.03 (d, J  
= 6.9 Hz, 2H), 3.03-3.63 (m, 12H), 4.31 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H),  
7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

20 実施例 5 (4 7) : 1 - ( シクロヘキシリメチル) - 4 - [ 1 - ( 4 - フエ  
ノキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] ピペラジン - 2 - カルボン酸・3  
塩酸  
TLC : Rf 0.07 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.01-1.11 (m, 2H), 1.19-1.41 (m, 4H), 1.66-2.02 (m, 8H),  
25 2.19-2.31 (m, 2H), 2.97-3.37 (m, 8H), 3.45-3.64 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 4.29 (s, 2H),  
4.35 (s, 1H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.18 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.52 (d,

J=9.0 Hz, 2H)。

実施例5(48)：1-ベンジル-4-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-2-カルボン酸・3塩酸

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.05 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.86-2.03 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 2H), 2.86-3.62 (m, 11H),  
 4.13-4.35 (m, 4H), 4.57 (d, J=12.5 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H),  
 7.39 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.45-7.56 (m, 7H)。

10 実施例5(49)：1-(シクロヘキシリカルボニル)-4-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-2-カルボン酸・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.22-1.57 (m, 5H), 1.67-1.85 (m, 5H), 2.06-2.78 (m, 5H),  
 15 2.96-3.23 (m, 4H), 3.46-3.70 (m, 5H), 4.08 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.53  
 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.5  
 Hz, 2H)。

実施例5(50)：1-ベンゾイル-4-[1-(4-フェノキシベンジル)

20 ピペリジン-4-イル]ピペラジン-2-カルボン酸・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.09 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.92-2.41 (m, 4H), 2.87-3.95 (m, 11H), 4.31 (s, 2H), 5.53 (s,  
 1H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 7H)。

25 実施例5(51)：4-(シクロヘキシリメチル)-2-メチル-1-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン・3塩酸

TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97-1.13 (m, 2H), 1.20-1.44 (m, 3H), 1.55 (d, J=6.5 Hz, 3H),  
 1.65-1.95 (m, 6H), 2.08-2.47 (m, 4H), 3.10-3.28 (m, 4H), 3.40-4.21 (m, 10H), 4.33 (s,  
 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.37 -7.42 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.5 Hz,  
 5 2H)。

実施例5(52) : 4-ベンジル-2-メチル-1-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン・3塩酸

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.48 (d, J=6.5 Hz, 3H), 2.01-2.38 (m, 4H), 3.12-3.25 (m, 2H),  
 3.38-3.72 (m, 8H), 3.92 (br s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.41 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.47 (d,  
 J=13.0 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H),  
 7.49-7.53 (m, 5H), 7.58-7.62 (m, 2H)。

15 実施例5(53) : 4-(シクロヘキシリカルボニル)-2-メチル-1-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン・2塩酸塩

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.16-1.57 (m, 8H), 1.66-1.84 (m, 5H), 2.05-2.75 (m, 5H),  
 3.00-4.73 (m, 12H), 4.33 (s, 2H), 7.01-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.36-7.42  
 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

実施例5(54) : 4-ベンゾイル-2-メチル-1-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン・2塩酸塩

25 TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.29-1.55 (br, 3 H, -Me), 2.07-2.54 (m, 4H), 3.09-4.17 (m,

12H), 4.33 (s, 2H), 7.01-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 7H)。

#### 参考例 4

5 N-(4-(4-ビス(2-クロロエチル)アミノメチルフェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド

4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンズアルデヒド (1.27 g) のジメチルホルムアミド (5 mL) / 酢酸 (0.5 mL) 溶液に、N,N-ビス(2-クロロエチル)アミン (856 mg) を加えて室温で 10 分間攪拌した。得られた溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (31.39 g) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出物を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して以下の物性値を有する標題化合物 15 (790 mg)を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 4H)。

20

実施例 6 : 1-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル)-4-(1-メトキカルボニルペニル)ピペラジン

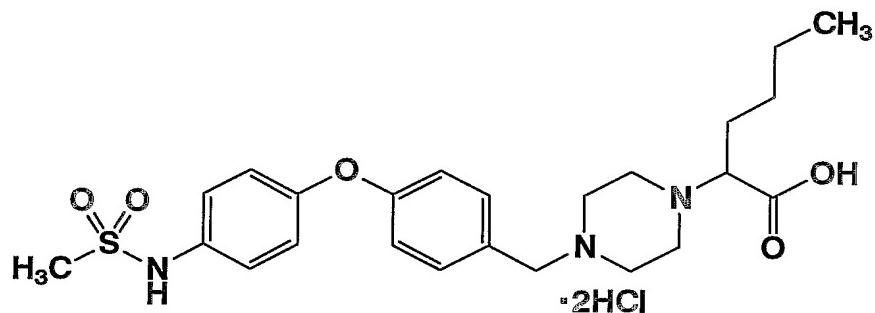
参考例 2 で製造した化合物 (266 mg) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に DL-ノルロイシンメチルエステル・塩酸塩 (117 mg) を加えた。得られた溶液にトリエチルアミン (0.267 mL) と触媒量のヨウ化ナトリウムを加えて 60°C で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル

で3回抽出した。抽出物を飽和食塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する本発明化合物(210mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム:メタノール=9:1);

5 NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.24(m, 2H), 7.20(brd, J=9.0 Hz, 2H), 6.98(brd, J=9.0 Hz, 2H), 6.94(brd, J=9.0 Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.15(dd, J=4.8, 3.6 Hz, 1H), 3.00(s, 3H), 2.70-2.36(m, 8H), 1.80-1.18(m, 6H), 0.89(t, J=5.4 Hz, 3H)。

実施例7: 2-[4-(4-{4-[[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペラジン-1-イル]ヘキサン酸・2塩酸塩  
10



実施例6で得られた化合物(210mg)のエタノール(5mL)溶液に、  
2N水酸化ナトリウム溶液(0.215mL)を加えて40°Cで一晩攪拌した。反  
応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢  
酸エチル:メタノール=8:1)で精製し、常法により塩酸塩として、以下  
15 の物性値を有する本発明化合物(141.6mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム:メタノール=5:1);

NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 7.53(brd, J=8.7 Hz, 2H), 7.29(brd, J=9.0 Hz, 2H), 7.06  
20 (brd, J=8.7 Hz, 2H), 7.03(brd, J=9.0 Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 3.75(brt, J=6.3 Hz,  
(m, 3H), 3.56-3.34(m, 8H), 2.95(s, 3H), 1.92-1.80(m, 2H), 1.48-1.32(m, 4H), 1.00-0.86  
(m, 3H)。

実施例8：N-シクロヘキシル-2-[4-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペラジン-1-イル]ヘキサンアミド・2塩酸塩

5 実施例7で製造した化合物(46.7mg)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、シクロヘキシルアミン(16.8μL)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩(28.2mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(19.87mg)を加えて、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：10 メタノール=9：1)で精製し、常法により塩酸塩として、以下の物性値を有する本発明化合物(22.7mg)を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (クロロホルム：メタノール=5：1)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.05

(brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.50-3.00

15 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 1.90-1.58 (m, 8H), 1.44 -1.12 (m, 9H), 0.92 (brt, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例9(1)～実施例9(3)

4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンズアルデヒド、または4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体、DL-ノルロイシンメチルエステル、またはDL-ノルロイシンメチルエステルの代わりに相当するアミノ酸誘導体、シクロヘキシルアミン、またはシクロヘキシルアミンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、参考例4→実施例6→実施例7→実施例8と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例9(1) : N-(シクロヘキシリメチル)-2-[4-(4-{4-[  
〔(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペラジン-1-  
イル]ヘキサンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.82 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06  
(brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.60-3.28  
(m, 8H), 3.15 (dd, J = 7.5, 15.0 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 7.5, 15.0 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H),  
1.90-1.62 (m, 6H), 1.58-1.16 (m, 9H), 1.04-0.88 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10 実施例9(2) : N-シクロヘキシリ-2-[4-(4-{4-[  
〔(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペラジン-1-イル]ペン  
タンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.78 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (brd, J = 6.6 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 8.4 Hz, 2H),  
7.10-7.01 (m, 4H), 4.36 (brs, J = 2H), 3.69 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 9H), 2.95 (s, 3H),  
1.92-1.70 (m, 6H), 1.65 (m, 1H), 1.46-1.14 (m, 7H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

20 実施例9(3) : 2-(4-{4-[4-(アミノスルホニル)フェノキシ]  
ベンジル}ピペラジン-1-イル)-N-シクロヘキシリヘキサンアミド・  
2塩酸塩

TLC : Rf 0.84 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.90 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 7.63 (brd, J = 11.4 Hz, 2H), 7.18  
(brd, J = 11.4 Hz, 2H), 7.13 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80-3.42 (m, 9H),  
1.96-1.56 (m, 7H), 1.46-1.18 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

25

参考例5 : t-ブチル 1-ベンジルオキシカルボニル-4-シクロヘキシ

ルメチルアミノカルボニルピペリジン-4-イルカーバメート

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-4-カルボン酸 (297 mg) のジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液に、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (226 mg)、4-N, N-ジメチルアミノピペリジン (144 mg) およびシクロヘキシリメチルアミン (0.15 mL) を加えて、一晩室温で攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 40 : 1 ~ 10 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (ジクロロメタン:メタノール = 5 : 1)。

参考例 6 : *t*-ブチル 4-シクロヘキシリメチルアミノカルボニルピペリジン-4-イルカーバメート

参考例 5 で製造した化合物のメタノール (3 mL) 溶液に、5% パラジウム炭素 (15 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をそのまま次の反応に用いた。

実施例 10 : 1-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル)-4-シクロヘキシリメチルアミノカルボニル-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン・2 塩酸塩

参考例 6 で製造した化合物のジメチルホルムアミド (5 mL)、酢酸 (0.2 mL) 溶液に、4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンズアルデヒド (274 mg) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (249 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=50:1~40:1）で精製し、常法により塩酸塩として、以下の物性値を有する標題化合物（190mg）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=10:1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.75-1.64 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.28-1.18 (m, 3H), 0.96-0.89 (m, 2H)。

10 実施例11:1-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル)-4-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル-4-アミノピペリジン・2塩酸塩

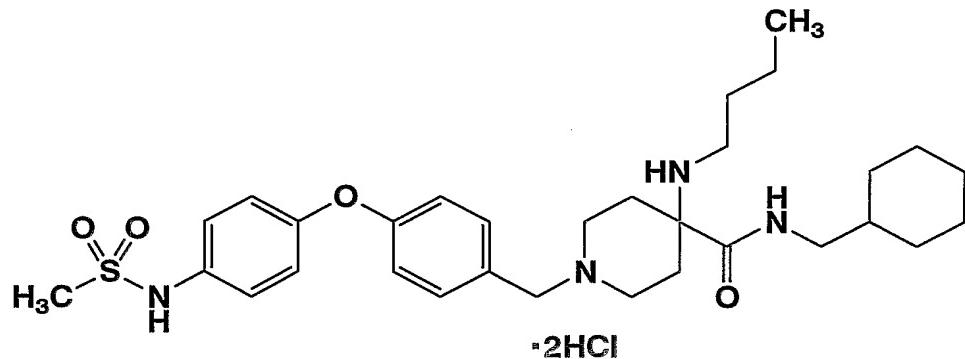
実施例10で製造した化合物（190mg）のテトラヒドロフラン（3mL）、ジオキサン（3mL）溶液に、4N塩化水素酢酸エチル水溶液（9mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。この生成物は精製することなく次の反応に用いた。  
TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (塩化メチレン:メタノール=10:1)。

### 実施例12(1)および実施例12(2)

20 実施例11で製造した化合物のジメチルホルムアミド（3mL）/酢酸（0.1mL）溶液に、ブタナール（0.03mL）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（103mg）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール：50:1）、高性能薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン:メタノール=10:1）で精製し、常法により塩酸塩と

して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 12 (1) : 4-(ブチルアミノ)-N-(シクロヘキシリメチル)-1-(4-{4-[  
5] (メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩



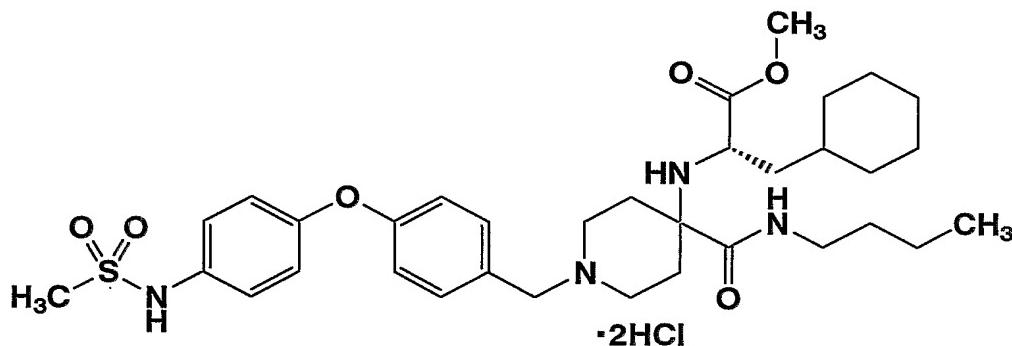
TLC : Rf 0.48 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.70-3.56 (m, 3H), 3.20-2.79 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 2.46-2.30 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 8H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 12 (2) : N-(シクロヘキシリメチル)-4-(ジブチルアミノ)-1-(4-{4-[  
15] (メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.37-3.00 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 10H), 20 1.46-1.17 (m, 7H), 1.05-0.92 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

実施例 13：メチル (2S)-2-{[4-[（ブチルアミノ）カルボニル]-1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-3-シクロヘキシリルプロパノエート・塩酸塩

5 酸塩



実施例 2 で製造した化合物 (200 mg) のメタノール (5.3 mL) 溶液に、  
L-シクロヘキシリルアラニン (91.4 mg)、n-ブチルイソシアニド (50.8  $\mu$  L)、トリエチルアミン (74.5  $\mu$  L) を加え、65 °Cにて 12 時間攪拌した。  
10 0 °Cに冷却し、4 N 塩酸／酢酸エチル溶液 (0.3 mL) を加えて攪拌し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 8 : 1) で精製し、常法により塩酸塩として以下の物性値を有する本発明化合物 (102.2 mg) を得た。

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR ( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  7.60-7.44 (m, 2H), 7.29 (brd,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.09-6.96 (m, 4H), 4.31 (brs, 2H), 3.80-3.62 (m, 5H), 3.52-3.02 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.30-1.82 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 11H), 1.40-1.10 (m, 6H), 1.04 -0.80 (m, 5H)。

実施例 14 : 1-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イルメタノール  
20

4-ピペリジルメタノール (1.0 g) および 4-(4-メチルスルホニルア

ミノフェノキシ) ベンズアルデヒド (2.53 g) のジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、酢酸 (1.0mL) を加え、室温にて 5 分間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.75 g) を加え 12 時間攪拌した。反応混合物に水 (20 mL)、酢酸エチル (30 mL) を加えて攪拌し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (2.40 g) を得た。

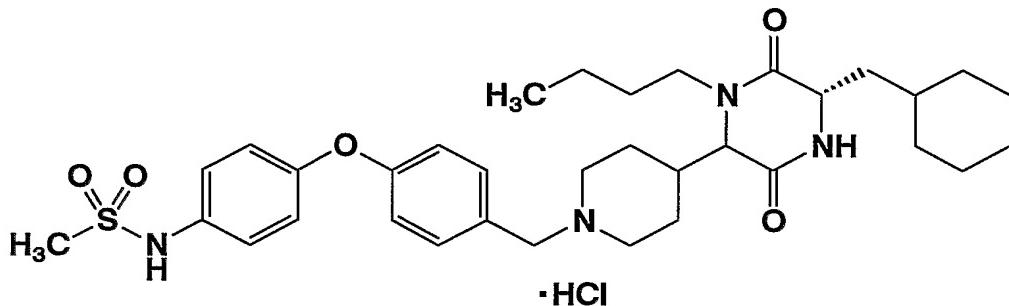
TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.00 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 4H), 3.50 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 2H), 1.97 (td, J = 11.7, 2.7 Hz, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.36-1.20 (m, 2H)。

実施例 15 : 1-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンジル) -4-ピペリジニルカルボキサアルデヒド

実施例 14 で製造した化合物 (2.40 g) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.43 mL)、ジメチルスルホキシド (1.99 mL) を加えた。反応液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (1.96 g) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (3.04 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.02-6.90 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。

実施例 16 : N - {4 - [4 - ( {4 - [ ( 5 S) - 1 - ブチル - 5 - ( シクロヘキシリルメチル) - 3 , 6 - ジオキソピペラジン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩



実施例 15 (500 mg)、N - (t - ブトキカルボニル) - L - シクロヘキシリルアラニン (396 mg)、n - ブチルアミン (0.140 mL) および 2 - モルホリノエチルイソシアニド (0.179 mL) のメタノール (13 mL) 溶液に、65°Cにて12時間攪拌した。反応液に濃塩酸 (0.5 mL) を加え2時間攪拌し、濃縮した。塩化メチレン (15 mL)、炭酸水素ナトリウム溶液 (15 mL) を加えて攪拌し、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣に 1.25M 酢酸／酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えて 70°C にて 12 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で洗浄し、炭酸水素ナトリウム (15 mL) を加えて攪拌し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 8 : 1) で精製し、常法により塩酸塩として、以下の物性値を有する本発明化合物 (470.4 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.48 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.29 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.08-7.00 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (m, 1 : 2H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.88 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 : 2H), 3.82 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 : 2Hz), 3.80 (m, 1 : 2H ), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.08-2.78 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.34-2.10 (m, 1H), 2.10-1.44 (m, 13H), 1.40-1.12 (m, 6H), 1.10-0.84 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 : 2H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 : 2H)。

### 実施例 1 6 (1) ~ (3)

N-(t-ブトキシカルボニル)-L-シクロヘキシリアルアラニンの代わりに相当するカルボン酸を用いて、4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒドを用いて、実施例14→実施例15→実施例16と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

実施例16(1) : N-(4-[4-[4-{(5R)-1-ブチル-5-[(R)-シクロヘキシリル(ヒドロキシ)メチル]-3,6-ジオキソピペラジン-2-イル}ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC :  $R_f$  0.51 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.47 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.29 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.07-7.00 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.18(m, 1H), 3.98-3.72 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.06-2.78 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.46-2.18 (m, 1H), 2.14-1.86 (m, 4H), 1.86-1.48 (m, 7H), 1.44-0.82 (m, 8H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例16(2) : 4-[4-(4-[4-[5S)-1-ブチル-5-シクロヘキシリルメチル]-3,6-ジオキソピペラジン-2-イル]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]安息香酸・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16  
 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (m, 1/2H),  
 4.05-3.92 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 3/2H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.10-2.78 (m, 3H),  
 5 2.36-1.92 (m, 5H), 1.90-1.44 (m, 10H), 1.40-1.14 (m, 5H), 1.04-0.82 (m, 5H)。

実施例 16 (3) : 4 - { 4 - [ ( 4 - { ( 5 R ) - 1 - ブチル - 5 - [ ( R )  
 - シクロヘキシル (ヒドロキシ) メチル] - 3 , 6 - ジオキソピペラジン -  
 2 - イル } ピペリジン - 1 - イル ) メチル ] フェノキシ } 安息香酸・塩酸塩  
 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.07-8.00 (m, 2H), 7.60-7.46 (m, 2H), 7.17 (brd, J = 8.7 Hz,  
 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.00-3.74 (m, 2H), 3.72-3.46  
 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.09-2.84 (m, 3H), 2.50-2.20 (m, 2H), 2.16-1.88 (m, 5H),  
 1.88-1.48 (m, 6H), 1.44-0.84 (m, 10H)。

15

## 参考例 7

1 - ベンジル - 4 - [ N - ( 2 - ジメトキシエチル ) アミノ ] ピペリジン  
 4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジン (5 g) のジメチルホルムアミド (1  
 00 mL) 溶液にジメトキシアセトアルデヒド (5.5 mL) 、トリアセトキシ  
 20 水素化ホウ素ナトリウム (8.36 g) 、酢酸 (1.5 mL) を加え、一晩攪拌した。  
 反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、  
 無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラ  
 ムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 40 : 1 ~ 1 : 1) で精  
 製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.74 g) を得た。

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (ジクロロメタン : メタノール = 5 : 1)NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.31-7.20 (m, 5H), 4.46 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.38 (s,

6H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.74 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 2H)。

### 参考例 8

5 1-ベンジル-4-(N-(2-ジメトキシエチル)-N-(2-シクロヘキシルカルボニルアミノアセチル)アミノ)ピペリジン

参考例 7 で製造した化合物 (2.74 g) のジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (2.82 g)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン (2.4 g) および N-シクロヘキシルカルボニルグリシン (2.0 g) を加え、一晩室温にて攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 10 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.45 g)を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル:メタノール = 10 : 1)。

### 参考例 9 : 4-(N-(2-ジメトキシエチル)-N-(2-シクロヘキシルカルボニルアミノアセチル)アミノ)ピペリジン

参考例 7 で製造した化合物 (900 mg) のメタノール (8 mL) 溶液に水酸化パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下、50°C で 3 時間攪拌した。放冷後、反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過し、濾液を濃縮して標題化合物を得た。この生成物は精製することなく次の反応に用いた。

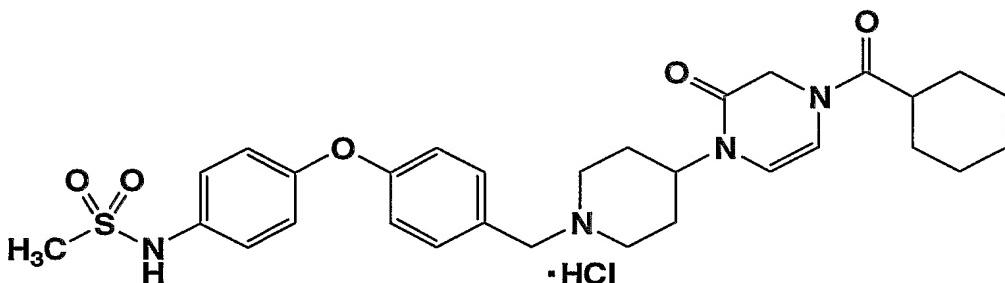
25 実施例 17 : 1-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル)-4-(N-(2-ジメトキシエチル)-N-(2-シクロヘキシルカルボニル)アミノ)ピペリジン

ルボニルアミノアセチル) アミノ) ピペリジン

参考例 9 で製造した化合物 (300 mL) のジメチルホルムアミド (5 mL) / 酢酸 (0.2 mL) 溶液に、4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンズアルデヒド (270 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (268 mg) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 30 : 1 ~ 10 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (223 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.29-7.21 (m, 4H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 16.5, 4.0 Hz, 2H), 3.56 -3.33 (m, 6H), 3.40 (s, 6H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.19-1.22 (m, 15H)。

実施例 18 : N-{4-[4-[4-[4-(シクロヘキシルカルボニル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-1(2H)-イル]ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩



実施例 17 で製造した化合物のトルエン (9 mL) 懸濁液に p-トルエンスルホン酸 (20 mg) を加え、100°C にて 3 時間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=30：1）、高性能薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=15：1）にて精製し、常法により塩酸塩として、以下の物性値を有する本発明化合物（20mg）を得た。

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.78 (塩化メチレン：メタノール=10：1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.26-1.21 (m, 15H)。

10

実施例18(1) : 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-(シクロヘキシルカルボニル)-3,4-ジヒドロピラジン-2(1H)-オノン・塩酸塩

参考例17で製造した化合物の代わりに参考例8で製造した化合物を用いて、実施例18と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン：メタノール=10：1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (s, 5H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.6-3.56 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.19-1.29 (m, 14H)。

実施例19 :

E体 : 4-[4-[{4-[{(E)-(4-ブロモフェニル)(エトキシミノ)メチル]ピペリジン-1-イル}メチル]フェノキシ]安息香酸・塩

25 酸塩

Z体 : 4-[4-[{4-[{(Z)-(4-ブロモフェニル)(エトキシ

ミノ) メチル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] 安息香酸・塩酸塩

実施例 5 (15) で製造した化合物 (912 mg) のエタノール (10 mL) 溶液に、ピリジン (5 mL) および O-エチルヒドロキシアミン塩酸塩 (340 mg) を加え 3 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を濃縮し、水および 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール 25 : 1) にて精製した後、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (E 体 : 409 mg、Z 体 : 500 mg) を得た。

E 体 :

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.38-3.48 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.00 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

Z 体 :

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

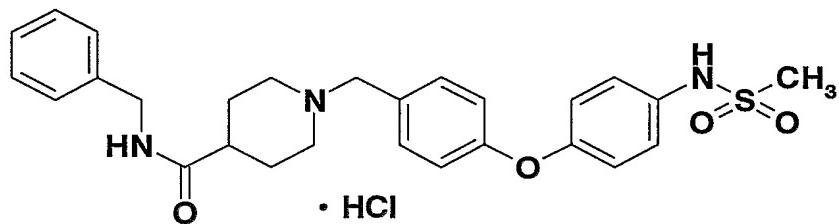
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.16 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.76-1.91 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.03 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.03 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

### 実施例 20 (1) ~ 実施例 20 (79)

4-ヒドロキシピペリジンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、および 4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンズアルデヒドまた

は相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作に付し、常法によって塩酸塩にすることにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 20 (1) : N-ベンジル-1-(4-[4-[  
5 (メチルスルホニル)  
アミノ]フェノキシ]ベンジル)-4-ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩



TLC : Rf 0.67 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.92-2.03 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 2H), 2.95 (s,  
3H), 3.40-3.44 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.02 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d,  $J$   
10 = 8.7 Hz, 2H), 7.23-7.33 (m, 7H), 7.45 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (2) : 4-[4-[4-[  
アミノ]-1-ピペリジニル]メチル]フェノキシ]安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.94-1.00 (m, 2H), 1.14-1.30 (m, 4H), 1.60-1.80 (m, 6H),  
1.99-2.17 (m, 5H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.31 (s, 2H),  
7.07 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.04 (d,  $J$   
= 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (3) : 4-[4-[4-[  
アミノ]カルボニル]  
-1-ピペリジニル]メチル]フェノキシ]安息香酸・塩酸塩  
TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.90-2.08 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H)。

5 実施例 20 (4) : 4 - [4 - ( {4 - [ (ブチルアミノ) カルボニル] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] 安息香酸・塩酸塩

TLC :  $R_f$  0.20 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.28-1.53 (m, 4H), 1.95-2.00 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 4H), 3.51-3.53 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H)。

実施例 20 (5) : 4 - {4 - [ (4 - { [ (シクロヘキシリルメチル) アミノ] カルボニル} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} 安息香酸・塩酸塩

15 TLC :  $R_f$  0.21 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.87 (m, 2H), 1.19-1.31 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 5H), 1.90-2.06 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 4H), 3.53-3.58 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H)。

20

実施例 20 (6) : N - (シクロヘキシリルメチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (4 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC :  $R_f$  0.36 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.82-1.02 (m, 2H), 1.12-1.36 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.60-1.88 (m, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.04 (brt,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.22-3.45 (m, 4H),

4.32 (s, 2H), 6.98-7.01 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (brd, J = 9.0 Hz, 2H),  
8.09 (m, 1H)。

実施例 20 (7) : N - (シクロヘキシリルメチル) - 4 - メトキシ - 1 - (4  
5 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フエノキシ} ベンジル) - 4 - ピ  
ペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-1.04 (m, 2H), 1.18-1.40 (m, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.60-1.90  
(m, 6H), 2.30 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.20-3.52 (m, 7H), 4.33 (s, 2H),  
10 7.02-7.18 (m, 4H), 7.45 (brt, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (brt, J = 8.7 Hz, 2H), 8.08 (m,  
1H)。

実施例 20 (8) : N - [ 4 - (4 - { [ 4 - (シクロヘキシリルカルボニル)  
- 1 - ピペラジニル] メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミ  
15 ド・塩酸塩

TLC : Rf 0.89 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.18-1.56 (m, 5H), 1.64-1.85 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 2.95 (m,  
3H), 2.90-3.20 (m, 3H), 3.32-3.58 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.67 (m, 1H),  
7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (9) : N - [ 4 - (4 - { [ 4 - (シクロヘキシリルアセチル)  
- 1 - ピペラジニル] メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミ  
ド・塩酸塩

TLC : Rf 0.85 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.06 (m, 2H), 1.08-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 6H), 2.31  
(brd, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.86-3.18 (m, 3H), 3.36-3.60 (m, 3H), 4.21 (m,

1H), 4.35 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51  
(brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (10) : N-(シクロヘキシリメチル)-4-メチル-1-(4-  
5-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル)-4-ピ  
ペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム：メタノール=5:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-1.00 (m, 2H), 1.12-1.32 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.62-1.80  
(m, 6H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.96-3.08 (m, 2H), 3.24-3.38 (m, 4H), 4.22  
10 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 7.46 (brd, J = 8.7 Hz, 2H),  
7.81 (m, 1H)。

実施例 20 (11) : 4-ブトキシ-N-(シクロヘキシリメチル)-1-(4-  
{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル)-4-  
15-ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.87 (クロロホルム：メタノール=5:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82-1.04 (m, 2H), 1.10-1.58 (m, 7H),  
1.58-1.78 (m, 6H), 2.06-2.24 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.05 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 3.08-3.44  
(m, 6H), 4.32 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (brd, J = 8.7  
20 Hz, 2H), 8.00 (m, 1H)。

実施例 20 (12) : N-シクロヘキシリ-4-(4-{4-[ (メチルス  
ルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミ  
ド・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.77 (クロロホルム：メタノール=5:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.08-1.44 (m, 5H), 1.58-1.92 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.95-3.60

(m, 9H), 4.31 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 7.49 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 20 (13) : N-ベンジル-4-(4-{4-[  
5 (メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.95 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.00-7.08 (m, 4H), 7.18-7.36 (m, 7H), 7.44-7.56 (m, 2H)。

10

実施例 20 (14) : 4-(4-{4-[  
エノキシ}ベンジル)-N-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.95 (s, 3H), 3.10-3.42 (m, 8H), 4.29 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 5H), 7.21-7.40 (m, 6H), 7.49 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 20 (15) : N-[4-(4-{[  
20 4-(シクロヘキシリアセチル)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-1.02 (m, 2H), 1.08-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.41 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (brd, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 20 (16) : N - (4 - {4 - [ (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.71-2.16 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.53 (m, 4H), 4.08 (m, 5H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 20 (17) : 1 - (4 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.83-2.21 (m, 4H), 2.54 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (18) : ベンジル 1 - (4 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジンカルボキシレート・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.85-1.94 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.99-7.02 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32-7.36 (m, 5H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (19) : t - ブチル 1 - (4 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニルカルバメート

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.42 (s, 9H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.07-2.14

(m, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

5 実施例 20 (20) : N - {4 - [4 - (1-ペペリジニルメチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.48-1.97 (m, 6H), 2.90-2.99 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (21) : N - [1 - (4 - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フエノキシ} ベンジル) - 4-ペペリジニル] - 2-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセトアミド・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.17 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.20-1.40 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.67-1.84 (m, 2H), 1.88-2.21 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.30-3.46 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.85-3.97 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20

実施例 20 (22) : 1 - (4 - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フエノキシ} ベンジル) - N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) - 4-ペペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.18 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.18-1.32 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.84-2.10 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.96-3.11 (m, 4H), 3.28-3.42 (m, 2H), 3.49-3.58

(m, 2H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (23) : 4-メチル-N-[1-(4-{4-[<sup>1</sup>(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩  
5

TLC : Rf 0.65 (クロロホルム：メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.56-1.76 (m, 2H), 1.84-2.04 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.14-3.45 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.22-7.34 (m, 10 2H), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.72-7.80 (m, 2H)。

実施例 20 (24) : N-{[1-(4-{4-[<sup>1</sup>(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]カルボニル}ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.44 (クロロホルム：メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.68-1.86 (m, 2H), 1.92-2.10 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.98-7.06 (m, 4H), 7.22-7.36 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.00 (brd, J = 7.5 Hz, 2H)。

20

実施例 20 (25) : N-[1-(4-{4-[<sup>1</sup>(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.78 (クロロホルム：メタノール=5:1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.70-1.92 (m, 2H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.00-3.18 (m, 2H), 3.28 -3.46 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 6.98 -7.10 (m,

4H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 2H)。

実施例 20 (26) : 4-[ (シクロヘキシリカルボニル) アミノ] -1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジンカルボン酸・塩酸塩  
5

TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.18-1.48 (m, 6H), 1.63-1.86 (m, 4H), 2.16-2.42 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.14 (m, 2H), 3.26-3.41 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.28 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

10

実施例 20 (27) : 4-シクロヘキシリ-N-[1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] プタンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 8) ;  
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-0.96 (m, 2H), 1.12-1.30 (m, 6H), 1.54-1.84 (m, 9H), 2.00-2.18 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.14 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

20 実施例 20 (28) : 3-シクロヘキシリ-N-[1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] プロパンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 8) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.83-0.98 (m, 2H), 1.12-1.53 (m, 4H), 1.48 (dd, J = 6.6, 15.0 Hz, 2H), 1.60-1.78 (m, 7H), 2.04-2.24 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.24 (m, 2H), 3.35-3.58 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J =

8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 20 (29) : N - [1 - ( {1 - [4 - (アミノスルホニル) フェニル] - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} メチル) - 4 -  
5 ピペリジニル] - 2 - シクロヘキシルアセトアミド・2 塩酸塩  
TLC : Rf 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05  
(d, J = 6.6 Hz, 2H) 2.10-2.20 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H),  
3.60-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.07 (d, J =  
10 7.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (30) : 2 - シクロヘキシル - N - {1 - [(1 - {4 - [(シ  
クロヘキシルアミノ) スルホニル] フェニル} - 3, 5 - ジメチル - 1 H -  
ピラゾール - 4 - イル} メチル] - 4 - ピペリジニル} アセトアミド・2 塩  
15 酸塩  
TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 8H), 1.60-1.90 (m, 13H),  
2.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H) 2.10-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.00-3.20 (m,  
3H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J  
20 = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (31) : 2 - シクロヘキシル - N - [1 - ( {1 - [4 - ( { [2  
- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} スルホニル) フェニル] - 3, 5 -  
ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} メチル) - 4 - ピペリジニル] ア  
25 セトアミド・3 塩酸塩  
TLC : Rf 0.08 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05 (d, J = 6.9 Hz, 2H) 2.10-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.10-3.20 (m, 6H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

5

実施例 20 (32) : 2-シクロヘキシリ-N-[1-( {3, 5-ジメチル-1-[4-( {2-(4-モルホリニル)エチル}アミノ}スルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}メチル]-4-ピペリジニル]アセトアミド・3塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H) 2.10-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.10-3.40 (m, 8H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 3H), 4.10-4.20 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

15

実施例 20 (33) : 2-シクロヘキシリ-N-{1-[ (1-{4-[ (ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル}-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-ピペリジニル}アセトアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05 (d, J = 6.9 Hz, 2H) 2.10-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 2H)。

25 実施例 20 (34) : 2-シクロヘキシリ-N-(1-{[1-(4-{[ (2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ}スルホニル]フェニル}-3, 5

ージメチル-1H-ピラゾール-4-イル] メチル} -4-ピペリジニル)  
アセトアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05

5 (d, J = 6.9 Hz, 2H) 2.10-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.87 (s, 3H),  
3.10-3.20 (m, 2H), 3.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.69 (t, J = 5.9 Hz,  
2H), 3.93 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例20(35) : 2-シクロヘキシル-N-[1-[1-[4-[ジ

10 エチルアミノ)スルホニル]フェニル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾ  
ール-4-イル]メチル]-4-ピペリジニル)アセトアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.10-1.40 (m, 3H),

1.60-1.75 (m, 6H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H),

15 2.40 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 2H),  
3.94 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

実施例20(36) : 2-シクロヘキシル-N-[1-(3,5-ジメチ

ル-1-[4-(4-モルホリニルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾ

20 ル-4-イル]メチル]-4-ピペリジニル)アセトアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.75 (m, 6H),

1.75-1.90 (m, 2H), 2.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.48 (s,

3H), 3.02 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.71 (t, J = 4.7

25 Hz, 4H), 3.94 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

実施例 20 (37) : 2-シクロヘキシル-N-{1-[ (3, 5-ジメチル-1-{4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル) スルホニル] フェニル}-1H-ピラゾール-4-イル) メチル]-4-ピペリジニル} アセトアミド・2 塩酸塩

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 6H),  
 1.80-2.00 (m, 2H), 2.06 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.48 (s,  
 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.10-3.40 (m, 4H), 3.50-3.80 (m, 4H), 3.90-4.10  
 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

10

実施例 20 (38) : エチル [4-( {4-[4-( {4-[ (シクロヘキシルアセチル) アミノ]-1-ピペリジニル} メチル)-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル}-1-ピペラジニル] アセテート・3 塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H),  
 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.49 (s,  
 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.40-4.00 (m, 11H), 4.22 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.29 (q, J =  
 7.2 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

20

実施例 20 (39) : 2-シクロヘキシル-N-{1-[ (3, 5-ジメチル-1-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル}-1H-ピラゾール-4-イル) メチル]-4-ピペリジニル} アセトアミド・2 塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05  
 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.03 (s, 3H),

3.10-3.20 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 7.39-7.46 (m, 4H)。

- 実施例 20 (40) : 2-シクロヘキシリ-N-[1-(4-{2, 6-ジメチル-4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]アセトアミド・塩酸塩  
 5 T L C : R<sub>f</sub> 0.46 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.03  
 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H),  
 10 3.40-3.60 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 6.84 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H),  
 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (41) : N-(1-{4-[4-(アミノスルホニル)フェノキシ]ベンジル}-4-ピペリジニル)-2-シクロヘキシリアセトアミド・塩酸塩

- 15 T L C : R<sub>f</sub> 0.33 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.04  
 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.92 (m,  
 1H), 4.32 (s, 2H), 7.11-7.19 (m, 4H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 2H)。

- 20 実施例 20 (42) : 2-シクロヘキシリ-N-(1-{4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ベンジル}-4-ピペリジニル)アセトアミド・塩酸塩

- T L C : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.05  
 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.50-3.60 (m,  
 2H), 3.91 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J

= 8.6 Hz, 2H)。

実施例 20 (43) : 2-シクロヘキシリ-N-[1-(4-[4-(メチルスルホニル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル]-4-ピペリジニル]アセトアミド・塩酸塩  
 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (塩化メチレン：メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.02 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70-7.80 (m, 2H)。  
 10

実施例 20 (44) : 2-シクロヘキシリ-N-(1-{4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ベンジル}-4-ピペリジニル)アセトアミド・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (塩化メチレン：メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H) 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。  
 20

実施例 20 (45) : N-ブチル-N-[1-(4-{4-[4-(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン：メタノール=10:1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20-1.70 (m, 4H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.20-2.50 (m, 2H), 2.35 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H),

3.00-3.40 (m, 4H), 3.40-3.60 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H) 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 20 (46) : N—ベンジル—N—[1—(4—{4—[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)—4—ピペリジニル]プロパンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.37 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.00-7.05 (m, 4H), 7.22-7.46 (m, 7H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 20 (47) : N—(2—メトキシエチル)—N—[1—(4—{4—[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)—4—ピペリジニル]プロパンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.42 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H)。

実施例 20 (48) : N—(3—ヒドロキシブチル)—N—[1—(4—{4—[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)—4—ピペリジニル]プロパンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.60-1.80 (m,

2H), 1.80-2.40 (m, 6H), 2.41 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。

5 実施例 20 (49) : N-(シクロヘキシリルメチル)-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.87-0.91 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

15 実施例 20 (50) : 4-(アセチルアミノ)-N-(シクロヘキシリルメチル)-1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-1.00 (m, 2H), 1.08-1.32 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 4H), 2.05 (brs, 3H), 2.10-2.50 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.04-3.50 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.28 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (51) : 4-[4-(4-[(シクロヘキシリルアセチル)アミノ]-1-ピペリジニル]メチル]フェノキシ]フェニルメタンスルホネート・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.04  
 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.40-3.60 (m,  
 2H), 3.91 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.08-7.14 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J  
 5 = 8.6 Hz, 2H)。

実施例20(52) : N-(シクロプロピルメチル)-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.30-0.40 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 1.10 (t, J  
 = 7.4 Hz, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95 (s,  
 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.22 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.45-3.60 (m, 2H), 4.00 (m, 1H),  
 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.1 Hz, 2H)。

実施例20(53) : N-(2-シクロヘキシリエチル)-1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.89-0.97 (m, 2H), 1.18-1.41 (m, 7H), 1.60-1.74 (m, 4H),  
 1.87-2.04 (m, 4H), 2.47 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 2H),  
 3.52-3.56 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H),  
 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例20(54) : 2-シクロヘキシル-N-(1-{4-[(4-[(メチルスルフィニル)フェノキシ]ベンジル)-4-ピペリジニル]アセトアミ

## ド・塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.04  
 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.50-3.60 (m,  
 5 2H), 3.90 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (55) : N-[2-(エチルスルファニル)エチル]-1-(4-  
 -{4-[メチルスルホニル]アミノ}フェノキシ]ベンジル)-4-ビ

## 10 ペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.88-2.08 (m, 4H), 2.46-2.67 (m, 5H),  
 2.94-3.07 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.28 (s,  
 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48  
 15 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 20 (56) : 2-シクロヘキシリ-N-[1-(4-{2-メトキ  
 シー-4-[メチルスルホニル]アミノ}フェノキシ]ベンジル)-4-ビ  
 ペリジニル]アセトアミド・塩酸塩

## 20 TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.03  
 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.40-3.60 (m,  
 2H), 3.72 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 6.83-6.94 (m, 3H), 6.99-7.05 (m, 2H),  
 7.39-7.45 (m, 2H)。

25

## 実施例 20 (57) : 2-シクロヘキシリ-N-[1-(4-{3-[メ

チルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4-ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.04

(d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.79 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H)。

実施例 20 (58) : N-[4-(4-{[4-(シクロヘキシリルアセチル)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.72 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.82-1.44 (m, 8H), 1.60-1.85 (m, 6H), 2.30-2.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.95-3.65 (m, 5H), 4.10-5.15 (m, 4H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.24-7.38 (m, 2H), 7.52 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (59) : 1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4-ピペリジニル シクロヘキシリカルバメート・塩酸塩

TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.06-1.42 (m, 6H), 1.54-1.92 (m, 6H), 1.95-2.17 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.58 (m, 5H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 4.2, 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (60) : (2R, 3R)-3-シクロヘキシリル-3-ヒドロキシ-2-( { [1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキ

シ} ベンジル) - 4-ピペリジニル] カルボニル} アミノ) プロパン酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.23 (塩化メチレン : メタノール = 8 : 2) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.00-1.34 (m, 5H), 1.48 (m, 1H), 1.58-1.80 (m, 4H), 1.83-2.11  
 5 (m, 5H), 2.58 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.87-3.00 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.51 (t, J = 6.0Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.39 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 20 (6 1) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N-[1-(4-{3-[  
 10 (メチルスルホニル) アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペ  
 リジニル]アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-1.10 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 5H),  
 1.40-1.60 (m, 2H), 1.60-2.00 (m, 8H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H),  
 15 2.96 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.80  
 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 1H),  
 7.55-7.61 (m, 2H)。

実施例 20 (6 2) : 4-[4-( {4-[ブチル(ヘキサノイル)アミノ]  
 20 -1-ピペリジニル} メチル)フェノキシ]安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.00 (m, 3H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 6H),  
 1.50-1.70 (m, 4H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 4H),  
 3.50-3.70 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J =  
 25 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 20 (63) : 4-[4-[{4-[ベンジル(ヘキサノイル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル]フェノキシ]安息香酸・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.50 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H),

5 1.88-1.95 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
3.50-3.60 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 7.03-7.07 (m, 2H),  
7.13-7.37 (m, 7H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01-8.04 (m, 2H)。

実施例 20 (64) : N-ブチル-2-シクロヘキシリ-N-[1-(4-

10 {2-[{(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル]-4-ピペリジニル]アセトアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 5H),

1.40-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H),  
15 2.98 (s, 3H), 3.00-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.98  
(m, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 3H)。

実施例 20 (65) : ベンジルブチル[1-(4-{4-[{(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]カルバメート・塩酸塩

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.77 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21-1.36 (m, 2H), 1.42-1.58 (m, 2H),  
1.88-2.00 (m, 2H), 2.09-2.34 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.14 (m, 2H), 3.17-3.28 (m,

25 2H), 3.43-3.58 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz,  
2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24-7.38 (m, 7H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (66) : ベンジル アリル [1-(4-{4-[  
[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]カルバメート・塩酸塩

TLC : Rf 0.75 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.90-2.01 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.12  
(m, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.89 (d, J = 5.5Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.25 (s, 2H),  
5.09-5.21 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.83 (ddd, J = 22.5, 10.2, 5.4Hz, 1H), 7.03 (d, J =  
8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.25-7.38 (m, 7H), 7.47 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10 実施例 20 (67) : ベンジル 2-ブチニル [1-(4-{4-[  
[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]カルバメート・塩酸塩

TLC : Rf 0.76 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.75 (t, J = 2.1Hz, 3H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.18-2.36 (m, 2H),  
2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 2H), 4.03 (d, J = 2.1Hz, 2H), 4.07 (m,  
1H), 4.26 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.25-7.41 (m, 7H), 7.47 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 20 (68) : N-ブチル-2-シクロヘキシリ-N-(1-{3-[  
[(メチルスルホニル)アミノ]-4-フェノキシベンジル}-4-ピペリジニル)アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H),  
1.50-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H),  
3.04 (s, 3H), 3.05-3.30 (m, 4H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.89  
(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H),

7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H)。

実施例 20 (69) : N-ブチル-2-シクロヘキシリ-N-[1-[4-(4-ニトロフェノキシ)ベンジル]-4-ピペリジニル]アセトアミド・

5 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.00 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H), 1.50-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 9.1 Hz, 2H)。

実施例 20 (70) : 4-[4-( {4-[ブチル(シクロヘキシリアセチル)アミノ]-1-ピペリジニル} メチル)フェノキシ]フェニルメタンスルホネート・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.79 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H), 1.40-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

20

実施例 20 (71) : N-ブチル-2-シクロヘキシリ-N-[1-(4-{2-メチル-4-[ (メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]アセトアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H), 1.40-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H),

2.30-2.40 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H),  
 4.25 (s, 2H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.13 (dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz, 1H), 7.20 (m, 1H),  
 7.44-7.49 (m, 2H)。

5 実施例 20 (72) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N-[1-(4-{2,6-ジメチル-4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]アセトアミド・塩酸塩  
 T L C : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム：メタノール=10:1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H),  
 1.40-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.21 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H),  
 2.30-2.40 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.17 (m, 1H),  
 4.24 (s, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H)。

実施例 20 (73) : N-ブチル-N-[1-(4-{2-クロロ-4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]-2-シクロヘキシルアセトアミド・塩酸塩  
 T L C : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム：メタノール=10:1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 5H),  
 1.40-1.60 (m, 2H), 1.60-2.00 (m, 8H), 2.21 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H),  
 3.01 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.99  
 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H)。

実施例 20 (74) : (2R)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.06-1.38 (m, 5H), 1.45-1.94 (m, 8H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.79 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例20(75) : (2S)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.06-1.38 (m, 5H), 1.45-1.94 (m, 8H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.79 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15

実施例20(76) : メチル-2-[4-( {4-[ブチル(シクロヘキシルアセチル)アミノ]-1-ピペリジニル} メチル)フェノキシ]-5-[（メチルスルホニル）アミノ]ベンゾエート・塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 6H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H)。

25

実施例20(77) : 2-[4-( {4-[ブチル(シクロヘキシルアセチ

ル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] - 5 - [ (メチルスルホニル) アミノ] 安息香酸・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95-1.05 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H),

5 1.50-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H),  
3.01 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 6.95  
(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.83 (d, J = 2.7 Hz,  
1H)。

10 実施例 20 (78) : (2R)-N-ブチル-2-シクロヘキシリル-2-ヒドロキシ-N-[1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4-ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-2.58 (m, 22H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.35 (m, 4H), 3.50-3.60

15 (m, 2H), 3.94-4.17 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz,  
2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H)。

実施例 20 (79) : (2S)-N-ブチル-2-シクロヘキシリル-2-ヒドロキシ-N-[1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4-ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-2.58 (m, 22H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.35 (m, 4H), 3.50-3.60

(m, 2H), 3.94-4.17 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz,  
2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H)。

25

実施例 20 (80) : (3, 4-トランス)-N-(シクロヘキシリルメチル)

－3－メチル－1－(4－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)－4－ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.84-1.04 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.14-1.34 (m, 4H),

5 1.48 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.72 (m, 1H),  
2.88-3.12 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.22-3.60 (m, 2H), 4.28 (brs, 2H), 7.00-7.18 (m, 4H),  
7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例20(81) : (3, 4-シス)－N－(シクロヘキシリメチル)－

10 3－メチル－1－(4－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)－4－ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.82-1.06 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13-1.34 (m, 4H),  
1.46 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.92-2.24 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.90-3.12 (m, 2H),  
15 2.95 (s, 3H), 3.13-3.62 (m, 4H), 4.29 (brs, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0  
Hz, 2H), 7.51 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例20(82) : N－(シクロヘキシリメチル)－1－(4－{4－[(メ

チルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)－3－アゼチジンカルボ

20 キサミド・塩酸塩

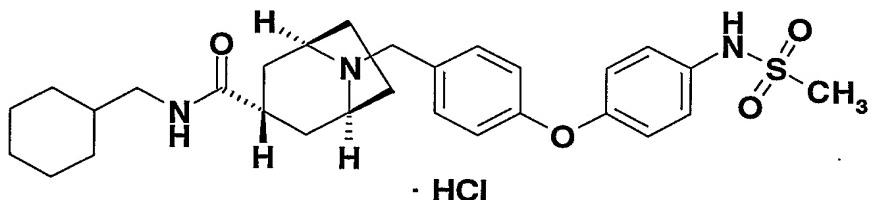
TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-1.02 (m, 2H), 1.19-1.35 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.60-1.80  
(m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.12-4.32 (m, 4H), 4.39 (s, 2H),  
6.98-7.06 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

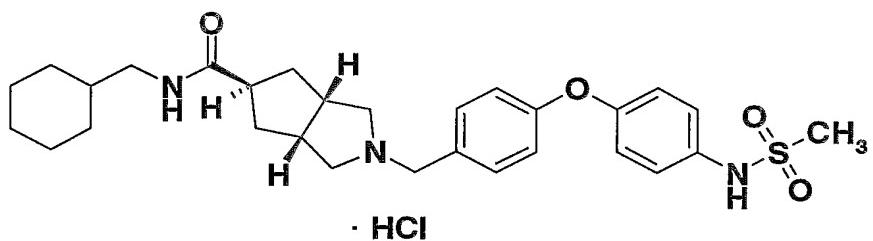
25

実施例20(83) : (1R, 3S, 5S)－N－(シクロヘキシリメチル)

－8－(4－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)  
－8－アザビシクロ[3.2.1]オクタン－3－カルボキサミド・塩酸塩

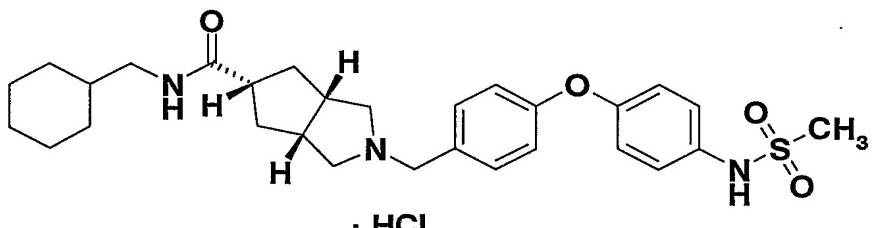


- TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;
- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.85-1.04 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 4H), 1.46 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 4H), 1.85-1.90 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 4H), 2.38-2.50 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.53 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。
- 10 実施例 20 (84) : (3aR, 5s, 6aS)－N－(シクロヘキシリメチル)－2－(4－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール－5－カルボキサミド・塩酸塩



- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;
- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-1.02 (m, 2H), 1.04-1.36 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.60-2.18 (m, 9H), 2.76-3.04 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 3.60-3.78 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.00-7.19 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.42-7.58 (m, 2H)。

実施例 20 (85) : (3aR, 5r, 6aS)-N-(シクロヘキシリメチル)-2-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-カルボキサミド・塩酸塩



5

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム：メタノール=5:1) ;

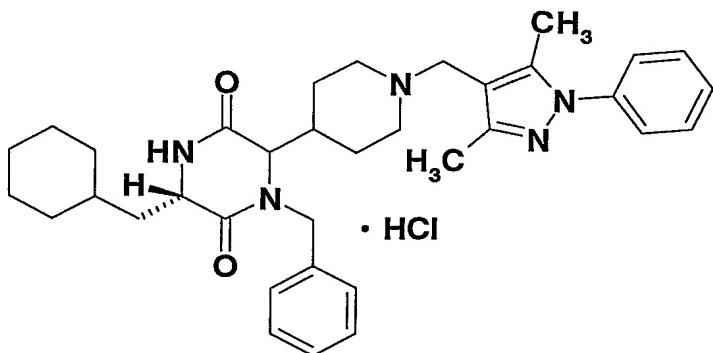
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.80-1.00 (m, 2H), 1.10-1.36 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.60-1.82 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 2H), 2.78-3.40 (m, 9H), 2.95 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.22-7.38 (m, 2H), 7.42-7.58 (m, 2H)。

10

### 実施例 21 (1) ~ (11)

N-(t-ブトキカルボニル)-L-シクロヘキシリアルアラニンまたは相当するカルボン酸誘導体を、4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を、そしてn-ブチルアミンまたは相当するアミン誘導体を用いて、実施例14→実施例15→実施例16と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

実施例 21 (1) : (3S)-1-ベンジル-3-(シクロヘキシリメチル)-2-{1-[ (3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-ピペリジニル}-2, 5-ピペラジンジオン・塩酸塩



TLC : Rf 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.82-2.42 (m, 24H), 2.80-3.12 (m, 2H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.02-4.16 (m, 4H), 5.12-5.38 (m, 1H), 7.20-7.62 (m, 10H)。

5

実施例 2 1 (2) : (3S)-1-ブチル-3-[シクロヘキシリメチル]-6-[1-(4-フェノキシベンジル)-4-ピペリジニル]-2,5-ピペラジンジオン・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.80-1.08 (m, 5H), 1.10-1.42 (m, 6H), 1.42-2.38 (m, 14H), 2.78-3.08 (m, 3H), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.62-4.14 (m, 3H), 4.26 (brs, 2H), 7.00-7.06 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 4H)。

実施例 2 1 (3) : (3R)-1-ブチル-3-[ $(R)$ -シクロヘキシリ(ヒドロキシ)メチル]-6-[1-(4-フェノキシベンジル)-4-ピペリジニル]-2,5-ピペラジンジオン・塩酸塩

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.86-2.48 (m, 23H), 2.81-3.08 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 2H), 3.64-4.00 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.25 (brs, 2H), 7.00-7.07 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.28-7.52 (m, 4H)。

実施例 2 1 (4) : (3S)-3-ベンジル-1-ブチル-6-[1-(4-フェノキシベンジル)-4-ピペリジニル]-2, 5-ピペラジンジオン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.78-2.30 (m, 12H), 2.52-3.96 (m, 9H), 4.14-4.28 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 6.98-7.52 (m, 14H)。

実施例 2 1 (5) : (3S)-1-ブチル-3-シクロヘキシリ-6-[1-(4-フェノキシベンジル)-4-ピペリジニル]-2, 5-ピペラジン

10 ジオン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.78-1.00 (m, 3H), 1.00-2.38 (m, 20H), 2.78-3.08 (m, 3H), 3.48-4.04 (m, 5H), 4.26 (m, 2H), 6.98 -7.10 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.39-7.54 (m, 4H)。

15 実施例 2 1 (6) : (3S)-1-ブチル-3-(ヒドロキシメチル)-6-[1-(4-フェノキシベンジル)-4-ピペリジニル]-2, 5-ピペラジンジオン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.76-1.01 (m, 3H), 1.22-1.42 (m, 2H), 1.44-1.72 (m, 3H), 1.86-2.38 (m, 4H), 2.80-3.08 (m, 3H), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.64-4.12 (m, 5H), 4.26 (brs, 2H), 6.96-7.10 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.36-7.52 (m, 4H)。

実施例 2 1 (7) : (3S)-1-ブチル-3-(シクロヘキシリメチル)-6-[1-(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-ピペリジニル]-2, 5-ピペラジンジオン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.86-1.08 (m, 5H), 1.16-2.12 (m, 20H), 2.39 (m, 6H),  
 2.78-3.16 (m, 3H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.76-4.14 (m, 3H), 4.24 (brs, 2H), 7.47-7.56  
 (m, 5H)。

5

実施例 21 (8) : (3R)-1-ブチル-3-[ (R)-シクロヘキシリ  
 (ヒドロキシ)メチル]-6-{1-[ (3, 5-ジメチル-1-フェニル  
 -1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-ピペリジニル}-2, 5-  
 ピペラジンジオン・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90-2.14 (m, 23H), 2.32-2.40 (m, 6H), 2.80-3.14 (m, 3H),  
 3.28 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 2H), 3.68-4.00 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.24 (brs, 2H),  
 7.42-7.60 (m, 5H)。

15 実施例 21 (9) : (3S)-3-ベンジル-1-ブチル-6-{1-[ (3,  
 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4  
 -ピペリジニル}-2, 5-ピペラジンジオン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.78-2.40 (m, 12H), 2.32-2.40 (m, 6H), 2.32-3.95 (m, 8H),  
 4.12-4.44 (m, 4H), 7.10-7.28 (m, 5H), 7.40-7.61 (m, 5H)。

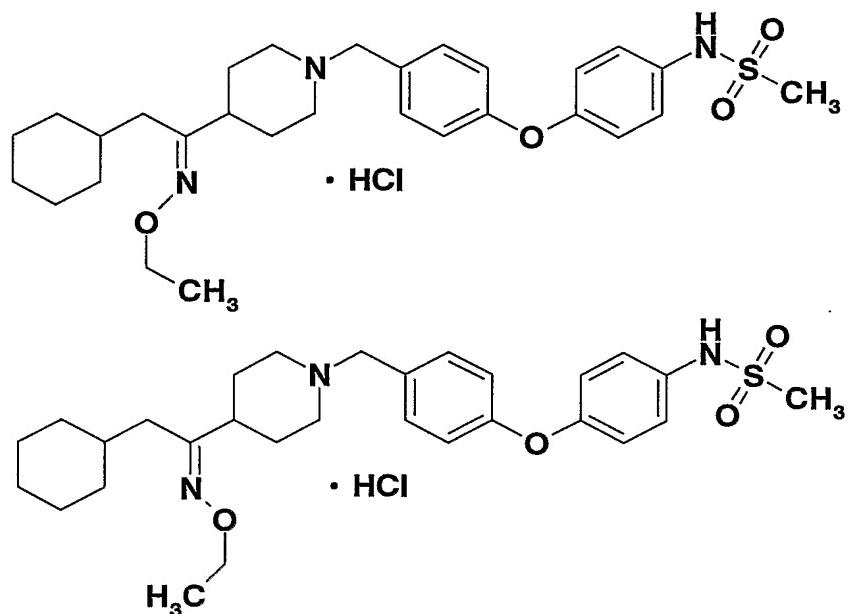
実施例 21 (10) : (3S)-1-ブチル-3-シクロヘキシリ-6-{1  
 -[ (3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メ  
 チル]-4-ピペリジニル}-2, 5-ピペラジンジオン・塩酸塩

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-1.00 (m, 3H), 1.02-2.22 (m, 20H), 2.32-2.40 (m, 6H),

2.80-3.18 (m, 3H), 3.58-4.08 (m, 5H), 4.24 (brs, 2H), 7.40-7.60 (m, 5H)。

実施例 2 1 (11) : (3S)-1-ブチル-3-(シクロヘキシリメチル)  
-6-[1-(4-フェノキシベンジル)-4-ピペリジニル]-2-ピペ  
5 ラジノン・2塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.82 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.85-1.10 (m, 2H), 1.16-1.42 (m, 6H),  
1.46-2.10 (m, 13H), 2.21 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.34-3.72 (m,  
5H), 3.92-4.08 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.36-7.44 (m,  
10 2H), 7.54 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 2 2 : N-{4-[4-( {4-[ (1E)-2-シクロヘキシリ-  
N-エトキシエタンイミドイル]-1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ]  
フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩およびN-{4-[4-( {4-[  
15 (1Z)-2-シクロヘキシリ-N-エトキシエタンイミドイル]-1-  
ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩  
酸塩の混合物

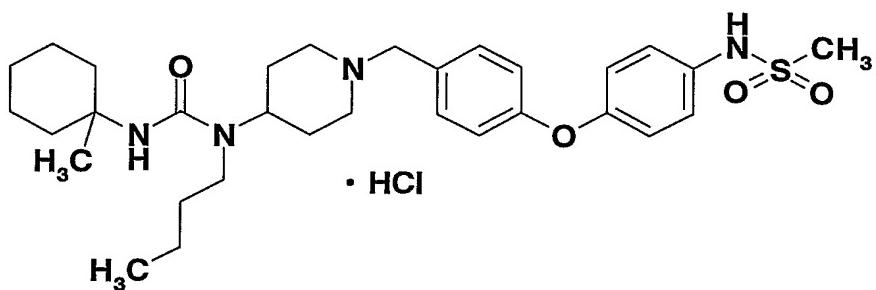


実施例 5 (15) で製造した化合物の代わりに実施例 20 (15) で製造した化合物を用いて、実施例 19 と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

- 5 T L C : R<sub>f</sub> 0.67, 0.73 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.84-1.06 (m, 2H), 1.08-1.36 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H),  
 1.58-2.18 (m, 9H), 2.23 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.02 (m, 2H),  
 3.38-3.56 (m, 2H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H),  
 7.22-7.36 (m, 2H), 7.47 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

10

実施例 23 : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (1 - メチルシクロヘキシル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド · 塩酸塩



実施例 3 で製造した化合物 (117 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) - トリエチルアミン (0.1 mL) 溶液に、1-メチルシクロヘキサンカルボン酸 (50 mg)、ジフェニルホスホリルアジド (0.077 mL) を加え、80°Cで2時間攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) および高性能薄層クロマトグラフィーにて精製し、常法により塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物 (58 mg) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.60 (m, 12H), 1.32 (s, 3H), 1.87-2.07 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

15

### 実施例 23 (1) ~ (15)

実施例 3 で製造した化合物または相当するアミン誘導体を用いて、1-メチルシクロヘキサンカルボン酸または相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 23 と同様の操作に付し、必要に応じて常法により加水分解または脱保護を行うことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 23 (1) : 3-[[(1-(4-[4-(メチルスルホニル)

アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4-ピペリジニル] アミノ} カルボニル)  
アミノ] 安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.75 (n-ブタノール:酢酸:水=4:2:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.70-1.96 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.07-3.20  
5 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.30 (d, J  
= 8.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H),  
8.04 (s, 1H)。

実施例 23 (2) : N-(4-{4-[ (4-{ブチル[ (ブチルアミノ)

10 カルボニル] アミノ} - 1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル)  
メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.40-1.26 (m,  
4H), 1.56-1.42 (m, 4H), 1.95-1.83 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.17-3.05  
15 (m, 6H), 3.60-3.50 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06  
(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (3) : N-(4-{4-[ (4-{ブチル[ (t-ブチルアミ  
ノ) カルボニル] アミノ} - 1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェ  
20 ニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.65 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.40-1.25 (m, 2H),  
1.58-1.44 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.15-3.02 (m,  
4H), 3.58-3.50 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d,  
25 J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (4) : N-(4-{4-[ (4-{ブチル[ (シクロヘキシリ  
アミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ}  
フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.95-1.10 (m, 18H), 2.20-2.02 (m,  
2H), 2.95 (s, 3H), 3.18-3.02 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.27 (s, 2H),  
7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J  
= 8.7 Hz, 2H)。

10 実施例 23 (5) : N-(4-{4-[ (4-{ベンジル[ (ブチルアミノ)  
カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル)  
メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.84-0.95 (m, 3H), 1.14-1.50 (m, 4H), 1.86-2.09 (m, 4H), 2.95  
(s, 3H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 4.24 (s, 2H),  
4.35 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
7.20-7.35 (m, 7H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

20 実施例 23 (6) : N-(4-{4-[ (4-{ベンジル[ (シクロヘキシリ  
アミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ}  
フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.02-1.40 (m, 6H), 1.52-2.08 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.13  
(m, 2H), 3.44-3.60 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 7.02 (d, J = 9.0  
Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 7H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 23 (7) : N—(4—{4—[ (4—{ベンジル [ (エチルアミノ) カルボニル] アミノ} —1—ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フエニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.02-1.13 (m, 3H), 1.84-2.08 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20-7.34 (m, 7H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

10 実施例 23 (8) : N—{4—[4—( {4—[ [ (シクロヘキシリルアミノ) カルボニル] (2—メトキシエチル) アミノ] —1—ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.12-1.44 (m, 6H), 1.54-2.13 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.28-3.40 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.42-3.58 (m, 5H), 4.13 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

20 実施例 23 (9) : 4—[ ( { [ 1—(4—{4—[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) —4—ピペリジニル] アミノ} カルボニル) アミノ] 安息香酸・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.71-1.82 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.99-3.17 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.03-7.08 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

実施例 23 (10) : N-[4-(4-{[4-(2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-3(2H)-キナゾリニル)-1-ペペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.93-1.97 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.96-3.30 (m, 4H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 5.19 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 8.02 (m, 1H)。

10

実施例 23 (11) : N-{4-[4-( {4-[ (アニリノカルボニル)(ブチル)アミノ]-1-ペペリジニル}メチル)フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.14-2.32 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.51-3.63 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 7H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 20 実施例 23 (12) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2-フェニルエチル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ペペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.20-1.46 (m, 4H), 1.84-1.93 (m, 2H),

- 25 2.00-2.18 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.99-3.12 (m, 4H), 3.39 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H),

7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.13-7.27 (m, 5H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(13)：N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.78 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H),  
 1.94-2.02 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.14 (m, 2H), 3.22-3.32 (m,  
 10 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 6H), 7.27-7.33 (m,  
 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(14)：N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.79 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.99 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H),  
 1.95-2.04 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.95 (s, 3H),  
 3.04-3.16 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 4.15(m, 1H), 4.28 (s, 2H),  
 20 6.91-7.10 (m, 7H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(15)：N-[4-(4-{[4-(ベンジル{[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 25 TLC : R<sub>f</sub> 0.82 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.94-2.20 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.44-3.55

(m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24-7.41 (m, 9H), 7.46 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (16) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (2 - メトキシエチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 5 TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.98-2.08 (m, 2H), 2.10-2.26 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.18  
 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.44-3.64 (m, 6H), 4.14 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.98-7.06 (m,  
 10 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.29 (d, J  
 = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (17) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ブチル ( { [3 - (メチルスルファニル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 15 TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H),  
 1.93-2.04 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.18 (m, 2H),  
 3.24-3.34 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.76 (m, 1H),  
 20 7.00-7.22 (m, 7H), 7.30 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (18) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ベンジル ( { [3 - (メチルスルファニル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 25 TLC : Rf 0.76 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.90-2.02 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.95 (s,

3H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 4.23(s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.25-7.39 (m, 9H), 7.45 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 5 実施例23(19) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(2-クロロ  
-6-メチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ピペリジニル]  
メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.77 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H),  
1.96-2.06 (m, 2H), 2.16-2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.16 (m, 2H),  
3.26-3.34 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz,  
2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.7Hz,  
2H)。
- 15 実施例23(20) : N - (4 - {4 - [(4 - {ブチル [(メチルアミ  
ノ) カルボニル] アミノ} - 1-ピペリジニル) メチル] フエノキシ} フエ  
ニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.77 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H),  
1.94-2.04 (m, 2H), 2.13-2.30 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.95 (s, 3H),  
3.04-3.16 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H),  
6.87 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。
- 25 実施例23(21) : N - {4 - [4 - ({4 - [(3-アセチルフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (ブチル) アミノ) - 1-ピペリジニル} メチ

ル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.79 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H),

1.96-2.06 (m, 2H), 2.15-2.32 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.19 (m, 2H),

5 3.25-3.35 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.62 (ddd, J = 8.0, 2.1, 1.2Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.0, 1.5, 1.2Hz, 1H),

8.00 (m, 1H)。

10 実施例 23 (22) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (ベンジルアミノ) カルボニル] (ブチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.40 (m, 2H), 1.47-1.60 (m, 2H),

15 1.87-1.98 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 3.49-3.59 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (J = 8.7Hz, 2H), 7.23-7.31 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (23) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (1 - アダマンチルアミノ) カルボニル] (3 - ヒドロキシブチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 7H),

1.80-1.94 (m, 2H), 1.95-2.12 (m, 10H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.54 (m, 4H), 3.48-3.57 (m,

25 2H), 3.74 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (24) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(2-シクロヘキシリエチル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 5 T L C : R<sub>f</sub> 0.52 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.85-1.02 (m, 2H), 1.13-1.58 (m, 10H),  
 1.61-1.80 (m, 5H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.13 (m,  
 6H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J  
 = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例 23 (25) : N - [4 - (4 - { [4 - ( { [(2-シクロヘキシリエチル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.24 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.85-1.00 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 7H), 1.60-1.78 (m, 6H),  
 2.08-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.72 (m, 1H),  
 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 23 (26) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [(2-シクロヘキシリエチル) アミノ] カルボニル} (メチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル}  
 メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.84-1.00 (m, 2H), 1.15-1.44 (m, 7H), 1.60-1.78 (m, 6H),

- 25 1.97-2.13 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.20 (m, 4H), 3.51-3.60 (m, 2H),  
 4.28 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J

= 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (27) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (2-シクロヘキシルエチル) アミノ] カルボニル} (エチル) アミノ] - 1-ペペリジニル}

5 メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.84-1.01 (m, 2H), 1.12 (t, J = 6.9Hz, 3H), 1.08-1.45 (m, 6H), 1.58-1.80 (m, 5H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.97-2.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 6H), 3.48-3.59 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (28) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (2-シクロヘキシルエチル) アミノ] カルボニル} (プロピル) アミノ] - 1-ペペリジニル}

メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91 (t, J = 7.5Hz, 3H), 0.82-1.00 (m, 2H), 1.15-1.40 (m, 6H), 1.42-1.80 (m, 6H), 1.80-2.20 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.98-3.22 (m, 6H), 3.42-3.58 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20

実施例 23 (29) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (2-シクロヘキシルエチル) アミノ] カルボニル} (2-メトキシエチル) アミノ] - 1-ペペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.64 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.85-1.00 (m, 2H), 1.08-1.40 (m, 6H), 1.60-1.80 (m, 5H),

1.87-2.18 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.02 -3.18 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.29 -3.38 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.45-3.57 (m, 4H), 4.08 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

5 実施例23(30) : N-[4-(4-{[4-(ベンジル{[(2-シクロヘキシルエチル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ペペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.78-0.93 (m, 2H), 1.02-1.33 (m, 6H), 1.56-1.70 (m, 5H),  
10 1.85-2.03 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.98-3.20 (m, 4H), 3.42-3.53 (m, 2H), 4.23 (s, 2H),  
4.36 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.15-7.38 (m, 7H), 7.45 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(31) : N-[4-(4-{[4-{[(2-シクロヘキシルエチル)アミノ]カルボニル}(シクロヘキシルメチル)アミノ]-1-ペペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.83-1.12 (m, 4H), 1.15-1.41 (m, 10H), 1.52-1.80 (m, 10H),  
15 1.87-1.95 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 4H), 3.17 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(32) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ペペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル：メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.82-1.05 (m, 2H), 1.14-1.42 (m, 5H),  
 1.43-1.58 (m, 3H), 1.62-1.81 (m, 5H), 1.85-1.98 (m, 2H), 1.99-2.22 (m, 2H), 2.95 (s,  
 3H), 2.99 (d, J = 6.9Hz, 2H), 3.02-3.17 (m, 4H), 3.48-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H),  
 5 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(33) : N-[4-(4-{[4-({[(シクロヘキシリメチル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ビペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 10

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル：メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.83-1.02 (m, 2H), 1.12-1.33 (m, 4H), 1.58-1.80 (m, 6H), 2.03  
 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.72  
 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J =  
 15 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(34) : N-[4-(4-{[4-({[(シクロヘキシリメチル)アミノ]カルボニル} (メチル)アミノ]-1-ビペリジニル]メチル)フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 20

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル：メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.81-1.00 (m, 2H), 1.13-1.32 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.60-1.90  
 (m, 6H), 1.93-2.12 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (d, J = 6.9Hz, 2H),  
 3.04-3.19 (m, 2H), 3.49-3.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz,  
 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25

実施例23(35) : N-[4-(4-{[4-({[(シクロヘキシリメ

チル) アミノ] カルボニル} (エチル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.83-0.99 (m, 2H), 1.14 (t, J = 6.9Hz, 3H), 1.08-1.32 (m, 2H),

- 5 1.47 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 6H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.00-2.17 (m, 2H), 2.95 (s, 3H),  
2.98 (dd, J = 7.2, 2.0Hz, 2H), 3.02-3.25 (m, 4H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.22 (m, 1H),  
4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 10 実施例 23 (36) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (シクロヘキシリメチル) アミノ] カルボニル} (プロピル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.83-0.99 (m, 2H), 1.10-1.33 (m, 4H),

- 15 1.40-1.80 (m, 7H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.02-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (d, J = 7.2Hz, 2H), 3.00-3.17 (m, 4H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 20 実施例 23 (37) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (シクロヘキシリメチル) アミノ] カルボニル} (2-メトキシエチル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.85-1.00 (m, 2H), 1.15-1.35 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.63-1.80

- 25 (m, 5H), 1.88-2.18 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.95 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.02-3.15 (m, 2H),  
3.25-3.38 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03

(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(38) : N-[4-(4-{[4-(ベンジル{[(シクロヘキシリメチル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.72-0.85 (m, 2H), 1.08-1.40 (m, 4H), 1.50-1.79 (m, 5H),  
 1.90-2.08 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.96 (d, J = 6.9Hz, 2H), 3.02-3.17 (m, 2H), 3.44-3.56  
 10 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J =  
 8.7Hz, 2H), 7.20-7.38 (m, 7H), 7.46 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(39) : N-[4-(4-{[4-((シクロヘキシリメチル){[(シクロヘキシリメチル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.82-1.05 (m, 4H), 1.13-1.35 (m, 6H), 1.46 (m, 1H), 1.60-1.85  
 (m, 11H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.15-2.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (d, J = 6.6Hz, 2H),  
 2.94-3.13 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz,  
 20 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(40) : N-{4-[4-( {4-[[(シクロヘキシリアミノ)カルボニル](エチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル)フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 25 TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07-1.43 (m, 5H), 1.59-1.96 (m, 7H),

1.97-2.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.26 (m, 4H), 3.48-3.61 (m, 3H), 4.21 (m, 1H),  
 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

5 実施例 2 3 (4 1) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ ( アニリノカルボニル )  
 (エチル) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) フエノキシ ] フエニル }  
 メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.10-2.29 (m, 2H),

10 2.95 (s, 3H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.38 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 4.25 (m,  
 1H), 4.30 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.24-7.38 (m,  
 7H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 2 3 (4 2) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ [ ( ベンジルアミノ ) カ  
 15 ルボニル ] (エチル) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) フエノキシ ]  
 フエニル } メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 2H),

2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.25 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.21 (m,  
 1H), 4.28 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 7.18-7.30 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 2 3 (4 3) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( エチル { [ ( 2 - フエニ  
 ルエチル ) アミノ ] カルボニル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] メチル } フ  
 25 エノキシ ) フエニル ] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.06 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H), 1.84-1.93 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 2H), 2.79 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.20 (m, 4H), 3.38 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.06 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.12-7.33 (m, 7H), 7.49 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H)。

5

実施例 23 (44) : N - (4 - {4 - [(4 - {エチル [ (エチルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.09 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H), 1.13 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.24 (m, 6H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.06 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.30 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.50 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H)。

15 実施例 23 (45) : N - {4 - [4 - ({4 - [(t - ブチルアミノ) カルボニル] (エチル) アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.41 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.13 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H), 1.33 (s, 9H), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.18 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H), 3.49-3.59 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.06 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.29 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.50 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H)。

25 実施例 23 (46) : N - {4 - [4 - ({4 - [(ブチルアミノ) カルボニル] (エチル) アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26-1.40 (m, 2H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.24 (m, 6H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (47) : N - {4 - [4 - ({4 - [[(シクロヘキシリアミノ) カルボニル] (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13-1.41 (m, 5H), 1.48-1.67 (m, 3H), 1.71-1.92 (m, 6H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.14 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

15

実施例 23 (48) : N - {4 - [4 - ({4 - [(アニリノカルボニル) (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.59-1.72 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.15-2.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23-7.37 (m, 7H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

25 実施例 23 (49) : N - {4 - [4 - ({4 - [[(ベンジルアミノ) カルボニル] (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ]

フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H),

2.04-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H),

5 4.27 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 -7.32  
(m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (50) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (2-フェニルエチ

ル) アミノ] カルボニル} (プロピル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチ

10 ル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.72 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H),

2.00-2.19 (m, 2H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.94-3.15 (m, 4H), 3.33-3.41 (m,

2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J

15 = 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.31 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (51) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (エチルアミノ) カル

ボニル] (プロピル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ]

フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.46-1.60 (m,

2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.22 (m, 6H), 3.50-3.59

(m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H),

7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

25

実施例 23 (52) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (t-ブチルアミノ)

カルボニル] (プロピル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.47-1.61 (m, 2H),

5 1.84-1.94 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.15 (m, 4H), 3.50-3.57 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (53) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [(ブチルアミノ) カル

10 ボニル] (プロピル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.27-1.39 (m,

2H), 1.41-1.59 (m, 4H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.22  
15 (m, 6H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06  
(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (54) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (ペンチルアミ

20 ノ) カルボニル] アミノ} - 1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ] フエ  
ニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.23-1.41 (m,

6H), 1.44-1.58 (m, 4H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.17  
(m, 6H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06  
25 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (55) : N - (4 - {4 - [(4 - {ベンジル [ (ベンチルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フエニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.71 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.50 (m, 6H), 1.88-2.09 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.17 (m, 2H), 3.13 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 7H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

10 実施例 23 (56) : N - (4 - {4 - [(4 - {(2 - メトキシエチル) [ (ベンチルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フエニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 4H), 1.41-1.54 (m, 2H), 1.87-2.19 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.16 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.45-3.58 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

20 実施例 23 (57) : N - (4 - {4 - [(4 - {ブチル [ (イソプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フエニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.65 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.43-1.57 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.02-2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.15 (m, 4H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (58) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ベンジル [ (イソプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 5 T L C : R<sub>f</sub> 0.70 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.05 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.86-2.10 (m, 4H), 2.95 (s, 3H),  
 3.02-3.15 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.47  
 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.21-7.39 (m, 7H), 7.46 (d,  
 J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例 23 (59) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (ブチルアミノ) カルボニル] (2 - メトキシエチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル] フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26-1.51 (m, 4H), 1.87-1.98 (m, 2H),  
 2.00-2.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.16 (m, 2H), 3.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.28-3.37  
 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.45-3.58 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J =  
 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 20 実施例 23 (60) : N - [4 - (4 - { [ [ (2 - メトキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル] フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

- 25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.66-1.73 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.17  
 (m, 2H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.86 (m, 1H),  
 6.94 (m, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz,

2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H)。

実施例 23 (61) : N-[4-(4-{[4-( {[(3-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.67-1.79 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.02-7.16 (m, 6H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

10

実施例 23 (62) : N-[4-(4-{[4-( {[(4-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 1.66-1.75 (m, 2H), 1.99-2.23 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.22 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.38 (br-d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

20

実施例 23 (63) : N-(4-{4-[ (4-{[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]フェノキシ}フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.06-1.41 (m, 5H), 1.53-1.88 (m, 6H), 2.01 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.12 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 4.27 (s,

2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (64) : N - {4 - [4 - ( {4 - [(アニリノカルボニル)  
5 アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスル  
ホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.64-1.89 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.25  
10 (m, 2H), 3.36-3.57 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.97 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.03  
2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.20-7.38 (m, 6H), 7.50 (d, J = 8.7Hz,  
2H)。

実施例 23 (65) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (シクロプロピ  
ルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ}  
15 フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.42-0.50 (m, 2H), 0.62-0.71 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2Hz, 3H),  
1.23-1.37 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.04-2.23 (m, 2H), 2.51 (m,  
1H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.49-3.59 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.28 (s, 2H),  
20 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J =  
8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (66) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (シクロブチル  
アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ}  
25 フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.58 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.41 (m, 2H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.84-2.30 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.48-3.59 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

5

実施例23(67) : N-(4-{4-[4-{ブチル[シクロペンチルアミノ]カルボニル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチルフェノキシフェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル：メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.25-1.76 (m, 10H), 1.85-1.98 (m, 4H), 2.02-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.16 (m, 4H), 3.48-3.59 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(68) : N-(4-{4-[4-{ブチル[テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ]カルボニル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]フェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル：メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.64 (m, 6H), 1.72-1.95 (m, 4H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.17 (m, 4H), 3.38-3.59 (m, 4H), 3.78 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(69) : N-(4-{4-[4-{ブチル[シクロヘプチルアミノ]カルボニル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]フェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.72 (m, 14H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.16 (m, 4H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (70) : N - {4 - [4 - ({4 - [(アニリノカルボニル) (ペンチル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.76 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.92 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.28-1.44 (m, 4H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 7.41 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15

実施例 23 (71) : N - {4 - [4 - ({4 - [(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] (ペンチル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.78 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.12-1.41 (m, 9H), 1.46-1.93 (m, 9H), 2.02-2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.48-3.60 (m, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25 実施例 23 (72) : N - (4 - {4 - [(4 - {アリル [(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル] フェノキシ})

フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.08-1.42 (m, 6H), 1.55-2.12 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.16

(m, 2H), 3.47-3.59 (m, 3H), 3.81 (d, J = 5.0Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.18

5 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 20.2, 1.5 Hz, 1H), 5.83 (ddd, J = 20.2, 10.5,

5.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),

7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (73) : N - (4 - {4 - [(4 - {2 - ブチニル [ (シクロ

10 ヘキシリアルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フエ

ノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.75 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.15-1.43 (m, 5H), 1.77 (t, J = 2.4Hz, 3H), 1.58-2.00 (m, 7H),

2.05-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 3H), 3.92 (d, J =

15 2.4Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz,

2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (74) : N - (4 - {4 - [(4 - {ブチル [ (プロピルアミ

ノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フエノキシ} フエ

20 ニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.71 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.89 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.41 (m,

2H), 1.45-1.58 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.16

(m, 6H), 3.48-3.59 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06

25 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (75) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ペンチル [ (プロピルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.89 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.23-1.40 (m, 4H), 1.44-1.59 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.15 (m, 6H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10 実施例 23 (76) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (ブチルアミノ) カルボニル] (ペンチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.75 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91 (d, J = 7.2Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.24-1.41 (m, 6H), 1.43-1.59 (m, 4H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.20 (m, 6H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 23 (77) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (ブチルアミノ) カルボニル] (シクロヘキシリルメチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.92 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.83-1.00 (m, 2H), 1.15-1.80 (m, 13H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.13-2.32 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.17 (m, 6H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (78) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (ヘキシリアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 5 T L C : R<sub>f</sub> 0.72 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.89 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.22-1.39 (m, 8H), 1.41-1.56 (m, 4H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.19 (m, 6H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例 23 (79) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ペンチル [ (ペンチルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.71 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.23-1.40 (m, 8H), 1.44-1.60 (m, 4H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.20 (m, 6H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 20 実施例 23 (80) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ベンジル [ (t - ブチルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.69 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.18 (s, 9H), 1.90-2.09 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.17 (m, 2H), 3.47-3.56 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.23-7.39 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

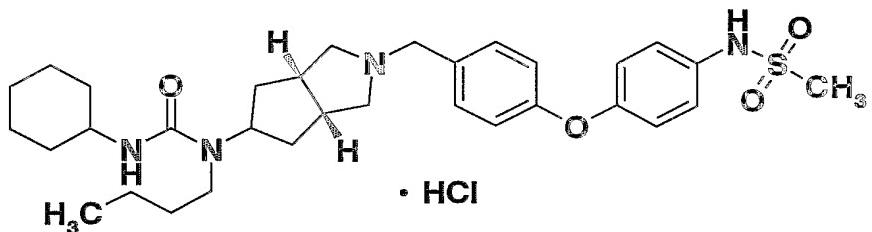
実施例 23 (81) : N-[4-(4-{[4-((2-ヒドロキシフェニル)アミノ)カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル]フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

5 T L C : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン:メタノール=10:1);  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.65-1.77 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.72-6.85 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (m, 1H)。

10

実施例 23 (82) : N-[4-(4-{[(3aR, 6aS)-5-{ブチル[(シクロヘキシリルアミノ)カルボニル]アミノ}ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

15



T L C : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム:メタノール=5:1);

N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.88-1.00 (m, 3H), 1.14-1.84 (m, 16H), 2.00-2.22 (m, 2H), 2.70-3.79 (m, 9H), 2.95 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 2H)。

20

実施例 23 (83) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2-メトキシエチル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フ

エノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.33 (s, 3H),

5 3.32-3.36 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(84) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(4-ヒドロ

10 キシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル]フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.92 (m,

15 2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.68-6.78 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 6H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.49 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例23(85) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3-ヒドロ

20 キシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル]フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.98 (m,

25 2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 5H), 7.22-7.40 (m, 2H), 7.50 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例23(86) : N-[4-(4-{[4-( {[(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.70 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.62-6.78 (m, 2H), 7.00-7.36 (m, 8H), 7.47 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例23(87) : N-[4-(4-{[4-( {[(3-ヒドロキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.52 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.90-7.08 (m, 5H), 7.18-7.38 (m, 5H)。

実施例23(88) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(4-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26-1.44 (m, 2H), 1.52-1.80 (m, 6H), 2.28 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.90-7.02 (m, 4H), 7.18-7.38 (m, 6H)。

25 実施例23(89) : N-{4-[4-( {4-[ブチル( {[(4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1-ピペリジ

ニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R f 0.78 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.32-1.50 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 2H),  
 1.94-2.06 (m, 2H), 2.08-2.34 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.58  
 5 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.22-7.38 (m, 2H), 7.42-7.60  
 (m, 6H)。

実施例 23 (90) : N - [4 - [4 - ( {4 - [(アミノカルボニル) (ブ  
 チル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタ  
 10 ンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R f 0.15 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.27-1.42 (m, 2H), 1.50-1.63 (m, 2H),  
 1.81-2.02 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.21 (m, 4H), 3.51-3.60 (m,  
 2H), 4.13 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 15 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (91) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (4 - ヒドロ  
 キシシクロヘキシリ) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル]  
 メチル} フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 20 T L C : R f 0.19 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.45-1.79 (m, 10H),  
 1.86-1.95 (m, 2H), 2.03-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.17 (m, 4H), 3.48-3.65 (m,  
 3H), 3.87 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J =  
 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25

実施例 23 (92) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (2 - フルオ

ロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.58-1.72 (m, 2H),

5 1.95-2.06 (m, 2H), 2.14-2.33 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.45 (dt, J = 2.4, 7.2Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10 実施例 23 (93) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(3-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.54-1.67 (m, 2H),

15 1.93-2.06 (m, 2H), 2.15-2.32 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.26-3.35 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.74 (dt, J = 2.4, 8.1Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.12 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 23 (94) : N - (4 - {4 - [(4 - {ブチル [(4-ピリジニルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),

25 2.00-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J =

8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H)。

実施例 23 (95) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (3 - ピリジニルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フエノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

実施例 23 (96) : 2 - [ ( {ブチル [ 1 - (4 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フエノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] アミノ} カルボニル) アミノ] 安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.35-1.51 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.11 (m, 2H), 3.23-3.35 (m, 2H), 3.52-3.63 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 3H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H)。

実施例 23 (97) : 3 - [ ( {ブチル [ 1 - (4 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フエノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] アミノ} カルボニル) アミノ] 安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.30-1.44 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H),

1.90-2.03 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.25-3.36 (m,

2H), 3.49-3.59 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J

5 = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H),

7.60 (ddd, J = 7.8, 2.4, 1.8Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.8, 2.4Hz, 1H), 8.04 (t, J = 1.8Hz,

1H)。

実施例23(98) : 4-[({ブチル[1-(4-{4-[({メチルスル

10 ホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]アミノ]カルボニル)アミノ]安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H),

1.94-2.05 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.20 (m, 2H), 3.25-3.37 (m,

15 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J

= 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7Hz,

2H), 7.92 (d, J = 8.5Hz, 2H)。

実施例23(99) : [({ブチル[1-(4-{4-[({メチルスルホニ

20 ル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]アミノ]カルボニル)アミノ]酢酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 2H),

1.84-1.95 (m, 2H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.98-3.18 (m, 4H), 3.44-3.53 (m,

25 2H), 3.80 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J =

8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (100) : N-{4-[4-( {4-[ [ (シクロヘキシリアミノ) カルボニル] (3-ヒドロキシプロピル) アミノ] -1-ペペリジニル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 5 T L C : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.10-1.50 (m, 6H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.80-2.00 (m, 4H),  
 2.00-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.40-3.70 (m,  
 5H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H),  
 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

10

実施例 23 (101) : N-{4-[4-( {4-[ [ (シクロヘキシリアミノ) カルボニル] (4-ヒドロキシブチル) アミノ] -1-ペペリジニル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.10-1.40 (m, 6H), 1.40-1.70 (m, 5H), 1.70-2.00 (m, 6H),  
 2.00-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.59 (t, J = 6.0  
 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H),  
 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

20 実施例 23 (102) : N-{4-[4-( {4-[ [ (シクロヘキシリアミノ) カルボニル] (3-ヒドロキシブチル) アミノ] -1-ペペリジニル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.10-1.50 (m, 6H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.70-2.00 (m, 9H),

- 25 2.00-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.70 (m, 1H),  
 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J =

8.9 Hz, 2H)。

実施例 23 (103) : N—[4—[4—(4—[[シクロヘキシリアミノ)カルボニル] (2—ヒドロキシブチル)アミノ]—1—ピペリジニル]

5 メチル)フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.10-2.20 (m, 16H), 2.99 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 4H), 3.40-3.60 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 4H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

10

実施例 23 (104) : 4—[(ブチル[1—(4—{4—[メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)—4—ピペリジニル]アミノ]カルボニル)アミノ]ブタン酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (塩化メチレン:メタノール=4:1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.44-1.59 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.31 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.20 (t, J = 6.9Hz, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20

実施例 23 (105) : N—[4—(4—{[4—(ブチル{[(4—クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)—1—ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 4H), 7.23-7.40 (m, 6H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 23 (106) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 5  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H),  
 1.95-2.05 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
 10 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.00-7.09 (m, 5H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 3H)。

実施例 23 (107) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 15  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
 20 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.10 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H)。

実施例 23 (108) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(4-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 25  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.97 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.10 (m, 6H), 7.19 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.29 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.50 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H)。

5

実施例 23 (109) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC :  $R_f$  0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.97 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.87 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.01-7.15 (m, 7H), 7.29 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H), 7.50 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H)。

実施例 23 (110) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC :  $R_f$  0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.98 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.15 (m, 7H), 7.19 (m, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.49 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H)。

実施例 23 (111) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),

1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.91

5 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.9

Hz, 2H)。

実施例23(112) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),

1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.89 (m, 1H),

15 6.99-7.08 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 7.8,

1.5 Hz, 1H)。

実施例23(113) : N-{4-[4-( {4-[ブチル({[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1-ピペリ

20 ジニル]メチル)フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),

1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.27-7.31 (m,

25 3H), 7.45 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H)。

実施例 23 (114) : N-[4-(4-{[4-({[(4-ヒドロキシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.52-1.72 (m, 9H), 2.01 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.47-3.62 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10 実施例 23 (115) : 2-[({ブチル[1-(4-{4-[({メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-4-メチルペンタン酸・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン:メタノール=4:1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.93 (d, J = 6.0Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.28-1.42 (m, 2H), 1.48-1.79 (m, 5H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.97-2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.08-3.25 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 9.0, 6.0Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 23 (116) : N-{3-[({ブチル[1-(4-{4-[({メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.90 (m, 1H),

6.99-7.08 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
7.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例23(117) : N-[4-[({ブチル[1-(4-{4-[({メ  
5 チルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]ア  
ミノ}カルボニル)アミノ]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
10 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H),  
7.18 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 4H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例23(118) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3-ヒド  
ロキシプロピル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチ  
15 ル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.70 (塩化メチレン:メタノール=4:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.41 (m, 2H), 1.45-1.58 (m, 2H),  
1.65-1.77 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.03-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.15 (m,  
4H), 3.27 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.50-3.65 (m, 2H), 4.14 (m, 1H),  
20 4.25 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(119) : N-[4-(4-{[4-( {[(3-ヒドロキシ  
プロピル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フ  
25 エノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン:メタノール=4:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.60-1.84 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.20 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.45 -3.61 (m, 2H), 3.57 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

5

実施例23(120) : N-(4-{4-[{(4-{ブチル[[(3-チエニルアミノ)カルボニル]アミノ}-1-ペペリジニル)メチル]フェノキシ}フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02 -7.11 (m, 5H), 7.18 (t, J = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

15 実施例23(121) : N-(4-{4-[{(4-{ブチル[[(2-チエニルアミノ)カルボニル]アミノ}-1-ペペリジニル)メチル]フェノキシ}フェニル)メタンスルホンアミド

TLC : Rf 0.31 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H),

20 1.60-1.80 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.77 -6.79 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 4H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例23(122) : N-(4-{4-[{(4-{ブチル[[(2,3-ジ

25 ヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルアミノ)カルボニル]アミノ}-1-ペペリジニル)メチル]フェノキシ}フェニル)メタンスルホンアミ

## ド・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),

1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

5 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.20 (s, 4H), 4.28 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.85 (t,

J = 1.4 Hz, 1H), 7.02-7.11 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例23(123) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3,5-

ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]

10 メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),

1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.55 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 6H),

15 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例23(124) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3,4-

ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]

メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),

1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.16 (m, 6H), 7.29 (d, J =

8.6 Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

25

実施例23(125) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(1-オキ

シドー-3-ピペリジニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (塩化メチレン:メタノール=5:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
5 1.90-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H) 7.88 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H)。

10 実施例23(126) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
15 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.26-7.41 (m, 3H), 7.49-7.52 (m, 2H) ;  
非結晶；  
軟化点：約196-198°C。

20 実施例23(127) : N-{4-[4-( {4-[{[(4-ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}(ブチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル}フェノキシ)フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;  
25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.20-3.30 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.27-7.31 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (128) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (イソブチル  
5 アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フエノキシ}  
フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m,  
2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.96 (s,  
10 3H), 2.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00-3.40 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H),  
4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 23 (129) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4 - フルオロフェニル)  
エニル) アミノ] カルボニル} (3 - メチル - 2 - ブテニル) アミノ] - 1  
15 - ピペリジニル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・  
塩酸塩  
TLC : Rf 0.62 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.75 (s, 6H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.95 (s,  
3H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 3H),  
20 5.18 (m, 1H), 6.98-7.10 (m, 6H), 7.26 -7.34 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (130) : N - [4 - (4 - { [4 - (3 - ブチニル { [ (4  
- フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル]  
メチル} フエノキシ] フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
25 TLC : Rf 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.97-2.10 (m, 2H), 2.19-2.20 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.49-2.58

(m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.19 (m, 2H), 3.46-3.61 (m, 4H), 4.08 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 6H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(131) : N - [4 - (4 - { [4 - (3-ブテニル { [ (4  
5 フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ペリジニル]  
メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.95-2.06 (m, 2H), 2.15-2.44 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18  
(m, 2H), 3.28-3.41 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 5.08 (d, J  
10 = 10.2Hz, 1H), 5.14 (d, J = 17.1Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.98 -7.10 (m, 6H), 7.26-7.35  
(m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(132) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4-フルオロフ  
エニル) アミノ] カルボニル} (2-ヒドロキシブチル) アミノ] - 1-ピ  
15 ペリジニル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸  
塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.02 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.44-1.60 (m, 2H), 1.95-2.28 (m, 4H),  
2.95 (s, 3H), 3.01-3.36 (m, 4H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.28  
20 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 6H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(133) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [(1, 3-ベンゾジ  
オキソール-5-イルアミノ) カルボニル] (ブチル) アミノ] - 1-ピペ  
リジニル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
25 TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),

1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.70-6.71 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

5

実施例 23 (134) : N—[4—(4—{[4—((4—フルオロベンジル){[(4—フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)—1—ペリジニル}メチル}フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.46 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.24 (m, 6H), 7.14-6.80 (m, 8H), 4.62 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 4H)。

15 実施例 23 (135) : N—{4—[4—({4—[[(4—フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}(2—メトキシベンジル)アミノ)—1—ペリジニル}メチル}フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.45 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30-7.19 (m, 6H), 7.16-6.90 (m, 8H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.18-1.88 (m, 4H)。

実施例 23 (136) : N—{4—[4—({4—[[(4—フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}(2—メチルベンジル)アミノ)—1—ペリジニル}メチル}フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.45 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30-7.10 (m, 8H), 7.08-6.90 (m, 6H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16-1.86 (m, 4H)。

5

実施例 23 (137) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.64 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

15

実施例 23 (138) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3,5-ジヒドロキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.60-3.90 (m, 4H), 4.14 (m, 1H), 4.22 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.83 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)。

25

実施例 23 (139) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2-ヒド

ロキシ-2-メチルプロピル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ペペリジニル] メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.28-1.44 (m, 2H),  
5 1.50-1.62 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.08-2.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.22 (m, 6H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(140) : N-[4-(4-{[4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ペペリジニル] メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.15 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.15 (s, 6H), 1.60-1.78 (m, 2H), 2.00-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.15 (m, 4H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(141) : N-[4-(4-{[4-((シクロプロピルメチル) {[(4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ペペリジニル] メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
20 TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.32-0.37 (m, 2H), 0.57-0.63 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.25 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 6H), 7.27-7.35 (m, 4H),  
25 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(142) : N-[4-(4-{[4-((シクロブチルメチル)  
 {[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ペペリ  
 ジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.75-2.14 (m, 8H), 2.23-2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.95 (s,  
 3H), 3.03-3.15 (m, 2H), 3.36 (d, J = 6.9Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.95 (m, 1H),  
 4.28 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23(143) : N-(4-{4-[{(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}[(1-オキシド-3-ペリジニル)メチル]  
 10 アミノ}-1-ペペリジニル)メチル]フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R<sub>f</sub> 0.14 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.98-2.32 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.50-3.60  
 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H), 7.29 (d, J =  
 8.7Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.84 (t, J = 7.0Hz,  
 1H), 8.08 (d, J = 7.0Hz, 1H), 8.62 (d, J = 7.0Hz, 1H), 8.69 (s, 1H)。

実施例23(144) : N-[4-(4-{[4-((3-フルオロベンジル){[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ペペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (m, 2H), 7.40-7.22 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.10-6.96 (m,  
 8H), 4.65 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.95 (s, 3H),  
 2.20-1.90 (m, 4H)。

実施例23(145) : N-[4-(4-{[4-((2-フルオロベンジル){[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸

5 塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.46 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.22 (m, 6H), 7.20-6.92 (m, 8H), 4.69 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.20-1.89 (m, 4H)。

10

実施例23(146) : N-{4-[4-( {4-[{[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}(4-メトキシベンジル)アミノ]-1-ペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸

塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.45 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.20 (m, 6H), 7.10-6.88 (m, 8H), 4.57 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.22-1.86 (m, 4H)。

20

実施例23(147) : N-{4-[4-( {4-[{[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-ペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸

塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.81 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

25

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.46 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.08-6.94 (m, 6H), 6.92-6.76 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (m,

2H), 3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.20-1.90 (m, 4H)。

実施例 23 (148) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (3 - メチルベンジル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.85 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34-7.18 (m, 6H), 7.16-6.92 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 3H) 2.32 (s, 3H), 2.22-1.90 (m, 4H)。

10

実施例 23 (149) : 4 - { { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} [1 - (4 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] アミノ} ブタン酸・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

15

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.82-2.02 (m, 4H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.18 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.22-4.35 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 17.1, 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

20

実施例 23 (150) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H),

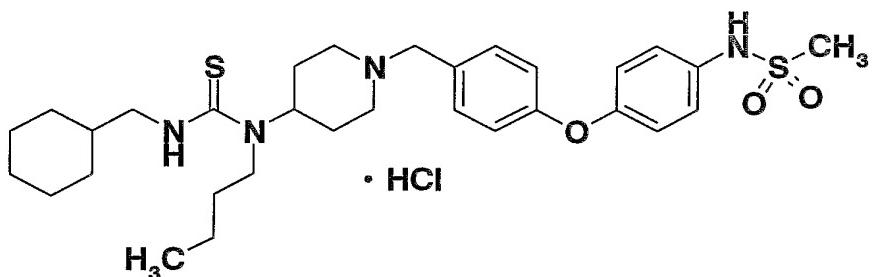
25

1.95-2.03 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.21-3.32 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.29 (s, 2H),

7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 2 3 (151) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (6 - メチル - 3 - ピリジニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸塩  
 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.31-1.45 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H),  
 10 1.97-2.08 (m, 2H), 2.22-2.38 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H),  
 3.28-3.36 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz,  
 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.79 (d,  
 J = 8.7Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.7, 2.7Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)。

実施例 2 4 : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (シクロヘキシリメチル) アミノ] カルボノチオイル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 15



実施例 3 で製造した化合物 (70mg) のジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) にトリエチルアミン (38 μL) を加え、シクロヘキシリメチルイソチオシアネート (43mg) のジメチルホルムアミド溶液 (0.5mL) に滴下し、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。  
 20

有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=10:1）にて精製し、常法により塩酸塩として以下の物性値を有する本発明化合物（81.9mg）を得た。

- 5 T L C : R<sub>f</sub> 0.69 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.88-1.03 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.14-1.44 (m, 5H),  
 1.47-1.60 (m, 2H), 1.62-1.82 (m, 6H), 1.93-2.08 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m,  
 2H), 3.24-3.36 (m, 2H), 3.47 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.29 (s, 2H),  
 5.66 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 10 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

#### 実施例24(1)および実施例24(2)

実施例3で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例24と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

実施例24(1) : N-[4-(4-{[4-(([(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボノチオイル)アミノ]-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

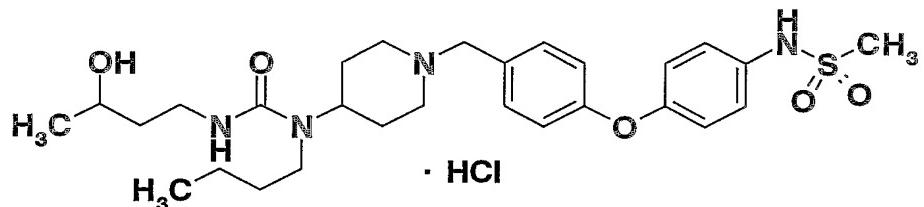
- 20 T L C : R<sub>f</sub> 0.62 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.88-1.05 (m, 2H), 1.13-1.34 (m, 3H), 1.50-1.83 (m, 8H),  
 2.22-2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.21-3.42 (m, 2H), 3.47-3.58 (m,  
 2H), 4.28 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29  
 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25

実施例24(2) : N-[4-(4-{[4-((ベンジル{[(シクロヘキ

シルメチル) アミノ] カルボノチオイル} アミノ) - 1-ピペリジニル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.62-0.78 (m, 2H), 1.00-1.14 (m, 3H), 1.30-1.62 (m, 6H),  
5 1.89-2.13 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.36 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.45-3.56  
(m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.87 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J =  
8.7Hz, 2H), 7.17-7.38 (m, 7H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 25 : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (3 - ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ピペリジニル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩



(3 - { [t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ブチル) アミン (72.3 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に氷冷攪拌下、トリエチルアミン (97 μL)、トリホスゲン (44.1 mg) を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に実施例 3 で製造した化合物 (100 mg) とトリエチルアミン (55 μL) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を滴下し、15 分攪拌した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣に 4 N 塩酸の酢酸エチル溶液を加え、15 分攪拌し、濃縮した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) にて

精製し、常法により塩酸塩として以下の物性値を有する本発明化合物（99.6 mg）を得た。

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.26-1.41 (m, 2H), 1.44-1.70 (m, 4H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.05-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.13 (m, 4H), 3.17-3.38 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

#### 10 実施例 25 (1) ~ 実施例 25 (10)

(3 - { [t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ブチル) アミンまたは相当するアミン誘導体を用いて、実施例 3 で製造した化合物または相当するアミン誘導体を用いて、実施例 25 と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

15

実施例 25 (1) : N - {4 - [4 - ({4 - [ブチル ( { [ (1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23-1.42 (m, 6H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.88-2.05 (m, 4H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.20 (m, 4H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

25

実施例 25 (2) : N - {4 - [4 - ({4 - [ブチル ( { [ (1S, 2S)

－2－ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ} カルボニル) アミノ] －1－ピペリジニル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.23-1.42 (m, 6H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.88-2.05 (m, 4H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.20 (m, 4H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10 実施例 25 (3) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ ( { [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] アミノ} カルボニル) アミノ] －1－ピペリジニル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.26-1.75 (m, 11H), 2.02 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.16 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 25 (4) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ ( { [ ( 1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ} カルボニル) アミノ] －1－ピペリジニル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.12-1.40 (m, 4H), 1.59-1.76 (m, 3H), 1.88-2.06 (m, 3H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.18-3.38 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 25 (5) : N - {4 - [4 - ({4 - [( { [ (1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.12-1.40 (m, 4H), 1.59-1.76 (m, 3H), 1.88-2.06 (m, 3H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.18-3.38 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10 実施例 25 (6) : N - (4 - {4 - [(4 - {ブチル [ (4 - ピペリジニルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル} メチル] フエノキシ} フエニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩  
TLC : Rf 0.24 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 6H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 25 (7) : N - [4 - (4 - { [4 - ({ [ (2 - ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フエノキシ] フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.52 (m, 2H), 1.58-1.75 (m, 1.6H), 1.98-2.08 (m, 0.4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.14 (m, 2H), 3.16-3.40 (m, 2.6H), 3.45-3.54 (m, 2.4H), 3.68-3.78 (m, 0.8H), 3.90-3.95 (m, 0.2H), 4.27 (s, 1.6H), 4.33 (s, 0.4H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d,

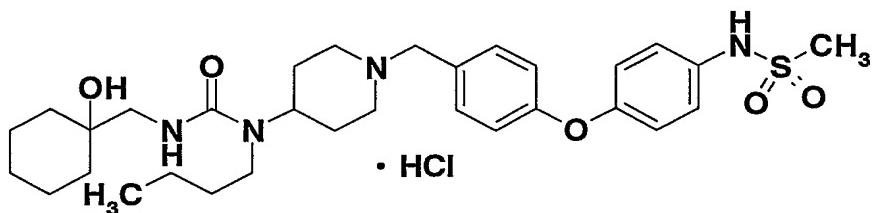
J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 25 (8) : N - [4 - (4 - { [4 - ( { [ (3 - ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 5       TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.16 (d, J = 6.3Hz, 2.4H), 1.17 (d, J = 6.3Hz, 0.6H), 1.48-1.75  
 (m, 3.6H), 1.98-2.05 (m, 0.4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.30 (m, 4H),  
 3.48-3.55 (m, 2H), 3.65-3.83 (m, 2H), 4.27 (s, 1.6H), 4.32 (s, 0.4H), 7.03 (d, J =  
 10      8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 25 (9) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (2 - ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 15       TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.28-1.61 (m, 6H), 1.88-1.97 (m, 2H),  
 2.04-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.48-3.59 (m,  
 3H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20

実施例 25 (10) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ブチル ( { [ (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩



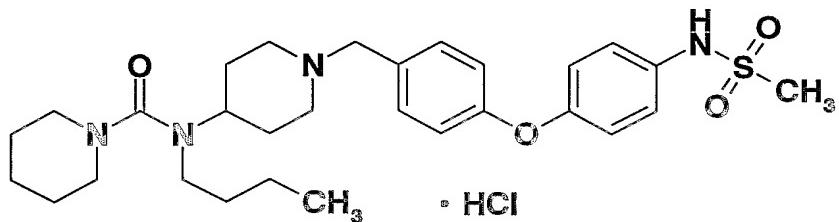
TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.27-1.70 (m, 14H), 1.88-1.97 (m, 2H),

2.04-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H),

5 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.06 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.29 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.49 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H)。

実施例 26 : N-ブチル-N-[1-(4-{4-[[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]-1-ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩



アルゴン雰囲気下、実施例 3 で製造した化合物 (50.0mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) に、トリエチルアミン (30.0  $\mu\text{L}$ ) およびピペリジン-1-カルボニルクロライド (13.4  $\mu\text{L}$ ) を加えて 40°C で 12 時間 15 搅拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 7 : 1) にて精製し、常法により塩酸塩として以下の物性値を有する本発明化合物 (14.9mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.20-1.70 (m, 10H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.06-2.24 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 3.18-3.38 (m, 4H), 3.45-3.62 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 2H)。

5

実施例 26 (1) ~ 実施例 26 (4)

ビペリジン-1-カルボニルクロライドの代わりに相当する酸クロライド誘導体を用いて、実施例 26 と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

10

実施例 26 (1) : N-ブチル-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ビペリジニル]-4-モルホリンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.06-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.16 (m, 4H), 3.21-3.34 (m, 3H), 3.44-3.70 (m, 8H), 4.23 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.12-7.38 (m, 2H), 7.49 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 26 (2) : N-(4-{4-[（4-{[（ジブチルアミノ）カルボニル]アミノ}-1-ビペリジニル）メチル]フェノキシ}フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

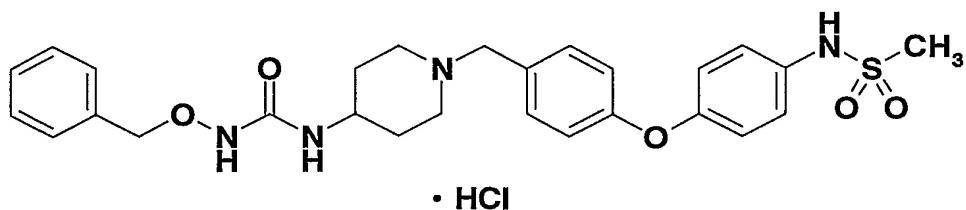
TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.31 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.70-1.88 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.14-3.35 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.49 (brd, J =

8.7 Hz, 2H)。

- 実施例 2 6 (3) : N-ブチル-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]-1-ピロリジンカルボキサミド・塩酸塩
- TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム：メタノール=5:1) ;
- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.22-1.36 (m, 2H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.80-2.02 (m, 6H), 2.04-2.24 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.26-3.38 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.22-7.36 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 2H)。

- 実施例 2 6 (4) : N-(4-{4-[（4-{ブチル[（ジブチルアミノ）カルボニル]アミノ}-1-ピペリジニル）メチル]フェノキシ}フェニル)-メタンスルホンアミド・塩酸塩
- TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム：メタノール=5:1) ;
- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-1.02 (m, 9H), 1.20-1.60 (m, 12H), 1.92-2.20 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.40 (m, 7H), 3.44-3.68 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J=9.0 Hz, 2H), 7.48 (brd, J=8.4 Hz, 2H)。
- 実施例 2 7 : N-[4-(4-{[4-( { [（ベンジルオキシ）アミノ]カルボニル]アミノ}-1-ピペリジニル）メチル]フェノキシ}フェニル]-メタンスルホンアミド・塩酸塩

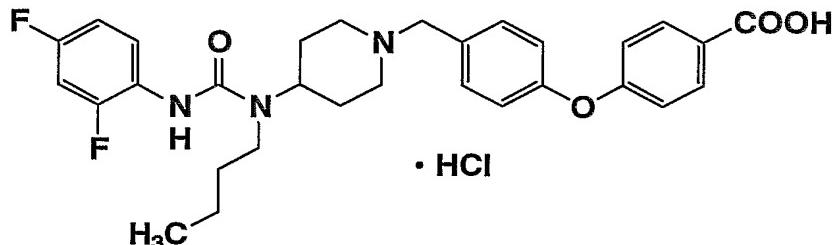


O-ベンジルヒドロキシアミン (100 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2.5 ml) に氷冷攪拌下、1, 1' -カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) (129 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (6.5 ml) を滴下した。30分攪拌後、実施例1に準じた方法で製造したN-(4-{4-[4-アミノピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ}フェニル)メタンスルホンアミド (200 mg) を加え、55°Cで24時間攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) にて精製し、常法により塩酸塩として以下の物性値を有する本発明化合物 (144.3 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.63-1.79 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33-7.43 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例28 : 4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)安息香酸・塩酸塩

20



N-t-ブキカルボニルピペリジン-4オンとn-ブチルアミンを酢酸およびジメチルホルムアミド中、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナ

トリウムを用いて還元的アルキル化反応に付した。得られた 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - アミノピペリジンを 2 , 4 - ジフルオロベンゼンイソシアネートとジメチルホルムアミド中、トリエチルアミン存在下で反応させた。これを塩酸処理により脱保護反応に付し、N - ブチル - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - ピペリジン - 4 - イル尿素・塩酸塩を得た。N - ブチル - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - ピペリジン - 4 - イル尿素および 4 - (4 - ホルミルフェノキシ) 安息香酸を用いて、実施例 1 と同様の操作に付し、常法によって塩酸塩にすることにより、以下の物性値を有する本発明化合物 (4.8 mg) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.78 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.43 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 1.99-2.04 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H),  
 3.56-3.61 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 6.90 -7.05 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz,  
 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.7  
 15 Hz, 2H)。

#### 実施例 28 (1) ~ 実施例 28 (18)

N - ブチル - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - ピペリジン - 4 - イル尿素または相当するピペリジン誘導体、および 4 - (4 - ホルミルフェノキシ) 安息香酸の代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 28 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 28 (1) : 4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル}  
 25 フェノキシ) ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.89 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 6.90 -7.03 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 28 (2) : N-ブチル-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(3, 5-ジメチル-1-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)ピペリジン-4-イル]尿素・2塩酸塩

TLC : Rf 0.12 (酢酸エチル：メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 4H), 2.12-2.30 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 2H), 3.86-3.90 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 6.89 -7.03 (m, 2H), 7.37 (m, 1H)。

実施例 28 (3) : N-(3'-{[4-(ブチル{[(2, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.78 (酢酸エチル：メタノール=10:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.12-3.30 (m, 4H), 3.58-3.63 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 6.89 -7.02 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H)。

実施例 28 (4) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(2, 4 -ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} - 3, 5 -ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] メタ  
5 ンスルホンアミド・2塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.98-2.00 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.03 (s, 3H),  
3.03-3.13 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.58-3.62 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.17 (s, 2H),  
10 6.90-7.03 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H)。

実施例 28 (5) : 4 - { [4 - (ブチル { [(2, 4 -ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} - N - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] ベンジル} ベンズアミド・塩酸塩  
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.69-1.89 (m, 4H),  
2.11-2.18 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.96-3.00 (m, 2H), 3.22-3.37 (m, 4H), 3.59 (s, 2H),  
4.02 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 6.87-7.01 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J =  
8.7 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

20 実施例 28 (6) : N - (4 - { [4 - (ブチル { [(2, 4 -ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェニル) - 2 - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} アセトアミド・塩酸塩  
25 TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H),

1.96-2.01 (m, 2H), 2.11-2.26 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.05-3.26 (m, 2H), 3.23-3.26 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 6.89-7.02 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

5

実施例 28 (7) : N - {4 - [ (4 - { [4 - (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンジル) オキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.23-3.25 (m, 2H), 3.47-3.51 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.42 (s, 4H)。

実施例 28 (8) : 4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -N-メチルベンゼンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.63-1.68 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.16-3.36 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 28 (9) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メ

チル} フエノキシ) ベンジル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 2H),  
 1.98-2.02 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.24-3.30 (m,  
 5 2H), 3.54-3.59 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H),  
 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz,  
 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 28 (10) : N - {4 - [ (4 - { [4 - (ブチル { [ (2, 4 -  
 10 ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル]  
 メチル} フエノキシ) メチル] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 2H),  
 1.96-2.01 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.11 (m, 2H), 3.23-3.30 (m,  
 15 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.86-7.03 (m, 2H),  
 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz,  
 2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 28 (11) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (2, 4 -  
 20 ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル]  
 メチル} フエノキシ) フェニル] アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H),  
 1.98-2.02 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.15-2.27 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.24-3.30 (m,  
 25 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.00 (d, J =  
 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d,

$J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H)。

- 実施例 28 (12) : N-[4-(4-{[4-( {ブチル [ (シクロヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ} メチル) ピペリジン-1-イル] メチル} 5 フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.00-1.06 (m, 19H), 2.95 (s, 3H), 3.02-2.88 m, 2H), 3.30-3.16 (m, 4H), 3.56-3.44 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。
- 10 実施例 28 (13) : 4-[4-( {4-[ (N-アセチルロイシル) (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] 安息香酸・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.40 -4.10 (m, 3H), 3.70-3.05 (m, 6H), 2.40-1.30 (m, 14H), 1.01-0.93 (m, 9H)。
- 実施例 28 (14) : 4-[4-( {4-[ (N-アセチル-3-シクロヘキシルアラニル) (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] 安息香酸・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.40 -4.10 (m, 3H), 3.70-3.00 (m, 6H), 2.40-0.80 (m, 27H)。

実施例 28 (15) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンジル)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.41 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.05-3.13 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。

10

実施例 28 (16) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)-3-クロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.90-7.05 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 28 (17) : N-ブチル-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-( {3,5-ジメチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]

25 尿素・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.61-1.71 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 3.66-3.70 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.38 (dt, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

5

実施例 28 (18) : N - {4 - [ (5 - { [4 - (ブチル { [ (2, 4 - ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} ピリジン-2-イル) オキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 6.86-7.05 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 3H), 8.09 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H)。

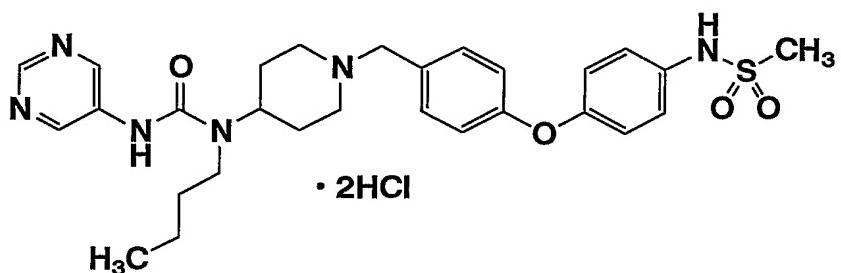
15

### 実施例 29 (1) ~ 実施例 29 (131)

実施例 3 で製造した化合物または相当するアミン誘導体を用いて、および 1 -メチルシクロヘキシリカルボン酸の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 23 と同様の操作に付し、必要に応じて常法により加水分解、

20 脱保護または酸化を行うことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 29 (1) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (ピリミジン-5 -イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H),  
 1.97-2.08 (m, 2H), 2.23-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 2H), 3.29-3.38 (m,  
 5 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J  
 = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.27 (s,  
 2H)。

実施例 29 (2) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (ピリダジン - 4  
 10 -イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン - 1 - イル) メチル] フエ  
 ノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド · 2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H),  
 2.00-2.10 (m, 2H), 2.27-2.45 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.12-3.27 (m, 2H), 3.33-3.45 (m,  
 15 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J =  
 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.49 (dd, J = 7.2, 2.7Hz,  
 1H), 9.13 (d, J = 7.2Hz, 1H), 9.49 (d, J = 2.7Hz, 1H)。

実施例 29 (3) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (6 - アジドピリジン  
 20 - 3 - イル) アミノ] カルボニル} (ブチル) アミノ] ピペリジン - 1 - イ  
 ル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド · 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.97-2.08(m, 2H), 2.24-2.41 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.25-3.38 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 9.6, 5 1.5Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.6, 1.5Hz, 1H), 9.42 (d, J = 1 .5Hz, 1H)。

実施例 29 (4) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ ブチル ( { [ 3 - ( トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 10 TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.02 -7.08 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

15 実施例 29 (5) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ { [ ( 4 - アセチルフェニル) アミノ] カルボニル} (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

25 実施例 29 (6) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ ブチル ( { [ 2 - ( トリフ

ルオロメトキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1  
-イル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),

5 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.19-7.34 (m, 5H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.60 (m, 1H)。

実施例 29 (7) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (ベンゾイルアミノ) カ

10 ルボニル] (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),

2.00-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 15 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.02-7.06 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48-7.53 (m, 4H), 7.61 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H)。

実施例 29 (8) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (2, 6-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フエノキシ] フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),

1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 25 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 6H), 7.28-7.31 (m, 3H), 7.49-7.52 (m, 2H)。

実施例29(9) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ブチル ( { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 4H), 7.18 (d, J =  
 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz,  
 2H)。

10

実施例29(10) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (キノリン-3-イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 2.00-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 7.02-7.09 (m, 4H), 7.30 (d, J =  
 8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 7.2,  
 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz,  
 20 1H), 9.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

実施例29(11) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (シクロペンタ-3-エン-1-イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル)  
 メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H),

1.80-2.00 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.24 (dd,  $J = 14.6, 5.6$  Hz, 2H) 2.69 (dd,  $J = 14.6, 8.0$  Hz, 2H) 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H)。

5

実施例 29 (12) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(4 - クロロ  
- 3 - ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1  
- イル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.77 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 5H), 7.15 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H)。

実施例 29 (13) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(4 - フルオ  
- 3 - ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1  
- イル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H)。

実施例 29 (14) : N - (4 - {4 - [(4 - {ブチル [(キノリン-6  
- イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル] メチル] フエ  
ノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 7.02-7.09 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 9.01-9.05 (m, 2H)。

実施例 29 (15) : N - {4 - [4 - ({4 - [ブチル ( { [2 - (トリ

フルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1

-イル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド

TLC : Rf 0.69 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.90 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 4H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H)。

実施例 29 (16) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (6 - オキソ-1, 6 - ジヒドロピリジン-3 - イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1 - イル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 2H), 2.18-2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.35 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H)。

実施例 29 (17) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(4 - オキソシクロヘキシリ) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 5 T L C : R<sub>f</sub> 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.58 (m, 7H), 1.70-1.80 (m, 2H),  
 1.85-2.20 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.17 (m, 4H), 3.48-3.65 (m, 3H), 4.13 (m, 1H),  
 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例 29 (18) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [(4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (3 - ヒドロキシベンジル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 15 T L C : R<sub>f</sub> 0.80 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.88-2.24 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.48 (m, 2H),  
 4.24 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.60-6.84 (m, 3H), 6.90-7.10 (m, 6H), 7.16  
 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 4H), 7.38-7.52 (m, 2H)。

- 20 実施例 29 (19) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(2, 6 - ジメチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 7H),

7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 29 (20) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (2 - メトキシブチル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.00 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.93-2.30 (m, 4H),  
 2.95 (s, 3H), 3.02-3.20 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H),  
 10 4.10 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz,  
 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (21) : N - {4 - [4 - ( {4 - [4 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.02 (t, J = 7.5Hz, 3H), 2.15-2.25 (m, 4H), 2.28 (q, J = 7.5Hz,  
 2H), 2.96 (s, 3H), 3.13-3.29 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.33 (s, 2H),  
 6.39 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.20 -7.35 (m, 6H),  
 20 7.52 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (22) : N - [4 - (4 - { [4 - ( {4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} {2 - [ (メチルスルホニル) アミノ] ブチル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェノキシ] フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 25 TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.06 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.48 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.21-2.43 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.03-3.14 (m, 2H), 3.34 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.42-3.61 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.96-7.10 (m, 6H), 7.26-7.40 (m, 4H), 7.50 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H)。

5

実施例 29 (23) : N - (4 - {4 - [ (4 - { { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} [ (2S) - 2 - メチルブチル] アミノ} ピペリジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.94 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 0.95 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.16 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.28-2.47 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.24 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.96-7.10 (m, 6H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.50 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H)。

15

実施例 29 (24) : N - [4 - (4 - { [4 - ((2 - エチルブチル) { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.93 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.27-1.50 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.26 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.96-7.10 (m, 6H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.49 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H)。

25 実施例 29 (25) : N - {4 - [4 - ({4 - [ { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (チエン - 2 - イルメチル) アミノ] ピペリジ

ン-1-イル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホニアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.94-2.05 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.17  
5 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 6.94-7.08 (m,  
8H), 7.26-7.34 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (26) : N- {3- [ ( {ブチル [ 1- ( 4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フエノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ] フエニル} アセトアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.45 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H),  
1.98-2.02 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H),  
3.26-3.30 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz,  
15 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10-7.23 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J =  
8.7 Hz, 2H), 7.69 (m, 1H)。

実施例 29 (27) : N- {4- [ ( {ブチル [ 1- ( 4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フエノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ] フエニル} アセトアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.29-1.42 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H),  
1.98-2.02 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.13-2.28 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.03-3.15 (m, 2H),  
3.25-3.30 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz,  
25 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46  
(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (28) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (2, 2, 3, 3, 4, 4 - ヘプタフルオロブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル}

5 メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.08-2.38 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.11 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 4H), 6.99-7.08 (m, 6H), 7.26-7.37 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例 29 (29) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (イソペンチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.51-3.61 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 29 (30) : N - [4 - (4 - { [4 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル) { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.88-1.99 (m, 2H), 2.19-2.34 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.99-3.12 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.95-7.08 (m,

8H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.45 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (31) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・  
2 塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.03-2.36 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.54-3.64  
(m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 7.00 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J =  
8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 9.0, 5.0Hz,  
2H), 7.56 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.94 (t, J = 6.0Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.54 (dt,  
J = 1.8, 8.0Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 6.0, 1.8Hz, 1H)。

実施例 29 (32) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (ピリジン-3-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・  
2 塩酸塩

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.98-2.10 (m, 2H), 2.18-2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.23  
(m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 7.00 (d, J =  
9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.38 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 8.4, 5.7Hz, 1H),  
8.59 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.84 (s, 1H)。

実施例 29 (33) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] ピペリ

ジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・  
2 塩酸塩

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.02-2.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 2H), 3.50-3.60

5 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.99 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J =  
8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 9.0, 5.0Hz,  
2H), 7.54 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.02 (d, J = 6.6Hz, 2H), 8.77 (d, J = 6.6Hz, 2H)。

実施例 29 (34) : N-(4-{4-[4-{ブチル[(メチルアミノ)

10 カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)メチル]フェノキシ]フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H),

1.80-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 4H),  
15 3.50-3.60 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz,  
2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 29 (35) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(5-ヒドロ

20 キシピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-  
イル]メチル]フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),

1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m,  
2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J  
= 8.9 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H) 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz,  
1H)。

実施例 29 (36) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (1 - イソプロピル - 1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェノキシ) フェニル]

5 メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.74 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.32 (s, 2H),

10 5.34 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H) 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H)。

実施例 29 (37) : N - (4 - {4 - [ (4 - { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} [ (6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル]

15 アミノ} ピペリジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.08-2.18 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.14-3.26 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.83 (s, 2H),

20 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。

実施例 29 (38) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (3 - シアノ

25 フェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.44 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.82 (m, 1H)。

実施例 29 (39) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.27-1.42 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.87-2.08 (m, 3H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.88-4.00 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H), 7.25-7.33 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (40) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (2 - フェニルエチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.68 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.82-2.92 (m, 2H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H), 7.18-7.37 (m, 9H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (41) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (4 - フルオロフェ

ニル) アミノ] カルボニル} (2-ペリジン-2-イルエチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.98-2.10 (m, 2H), 2.28-2.44 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.22 (m, 2H), 3.34 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.75 (t, J = 7.2Hz, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.92 (ddd, J = 8.1, 5.7, 1.8Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.53 (dt, J = 1.8, 8.1Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.7Hz, 1H)。

10

実施例29(42) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.78 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

20

実施例29(43) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 5H), 7.27 (m, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (m, 1H)。

実施例 29 (44) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(4 - シアノフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.41 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 29 (45) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(2, 2 - ジフルオロ-1, 3 - ベンゾジオキソール-5-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.11 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (46) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(4 - クロロ-2 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 5 7.22 (dd, J = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 29 (47) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.39 (s, 3H), 7.02-7.08 (m, 4H), 15 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

実施例 29 (48) : 2 - [ ( {ブチル [ 1 - (4 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ} カルボニル) アミノ] ベンズアミド

TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.44 (m, 2H), 1.59-1.91 (m, 6H), 2.15-2.22 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.00-3.04 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 25 4.05 (m, 1H), 6.93-7.02 (m, 5H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H)。

実施例 29 (49) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(2, 4-ジメチルピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2 塩酸塩  
 5 TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H),  
 2.01-2.06 (m, 2H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.95 (s, 3H),  
 3.12-3.20 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.30 (s, 2H),  
 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J  
 10 = 8.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.3 Hz, 1H)。

実施例 29 (50) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 15 TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.53-6.60 (m, 2H), 7.02-7.08 (m,  
 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

20 実施例 29 (51) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [(4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (2-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 25 TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.74 (m, 1H),

1.95-2.25 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.20 (m, 2H), 3.25-3.42 (m, 2H), 3.47-3.62 (m, 3H), 4.16 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.99 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.29 (d, J 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

5

実施例29(52) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.25 (s, 6H), 1.79 (t, J = 7.5Hz, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08 -3.18 (m, 2H), 3.40 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.52 -3.62 (m, 2H), 4.26-4.36 (m, 3H), 6.98 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J 8.7Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例29(53) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (2, 4 - ジメチル - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.53-3.59 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 25 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.9 Hz, 1H)。

実施例 29 (54) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(1-オキシドピリジン-4-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (塩化メチレン:メタノール=5:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H),  
 1.98-2.05 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.13-3.21 (m, 2H), 3.33-3.38 (m,  
 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J  
 = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 7.0 Hz,  
 10 2H), 8.59 (d, J = 7.0 Hz, 2H)。

実施例 29 (55) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・2塩

15 酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m,  
 2H), 3.97 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz,  
 20 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.99 (s, 1H) ;

非結晶；

軟化点：約156-159°C。

実施例 29 (56) : N-{4-[4-( {4-[{[(2,4-ジフルオ

25 ロフェニル)アミノ]カルボニル}(2-ヒドロキシブチル)アミノ]ピペ  
 リジン-1-イル]メチル}フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・

## 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.00 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.97-2.31 (m, 4H),  
 2.95 (s, 3H), 3.02-3.41 (m, 4H), 3.50-3.71 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.28 (s, 2H),  
 5 6.83-7.02 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J =  
 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.63 (dt, J = 5.7, 9.0Hz, 1H)。

実施例 29 (57) : N - (4 - {4 - [ (4 - { { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} [ (3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] 10 アミノ} ピペリジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.01-2.30 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.16-3.30 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H),  
 15 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.86 (t, J = 6.5Hz, 1H), 8.39 (d, J = 6.5Hz, 1H), 8.54 (d, J = 6.5Hz, 1H)。

実施例 29 (58) : N - [4 - (4 - { [4 - ((シクロペンチルメチル) 20 { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.20-1.35 (m, 2H), 1.52-1.87 (m, 6H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.30-2.48 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H), 7.24-7.32 (m, 4H),  
 25 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (59) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.67 (m, 1H),  
7.02-7.12 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

10 実施例 29 (60) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.89 (m, 1H),  
7.02-7.08 (m, 6H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

20 実施例 29 (61) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H),  
25 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H),  
7.02-7.08 (m, 4H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 29 (62) : N - {4 - [4 - ({4 - [{[({4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (1, 3 - チアゾール - 2 - イルメチル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホ

5 ンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.00-2.13 (m, 2H), 2.13-2.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 6.98-7.18 (m, 6H), 7.24-7.42 (m, 4H), 7.52 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10 3.6 Hz, 1H)。

実施例 29 (63) : 3 - [( {ブチル [1 - (4 - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ} カルボニル) アミノ] - N - メチルベンズアミド・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H)。

20

実施例 29 (64) : N - {4 - [4 - ({4 - [ブチル ( { [3 - (ジメチルアミノ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.40 (m, 4H), 3.28 (s, 6H),

3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.28-7.31 (m, 3H),  
7.48-7.54 (m, 4H), 7.90 (m, 1H)。

実施例 29 (65) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(4 - フルオ  
5 ロ - 2 - メチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 -  
イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
10 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.88 (m, 1H),  
6.94-7.14 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (66) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(2 - フルオ  
ロ - 4 - メトキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1  
15 - イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H),  
20 7.02-7.08 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (67) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(3 - エチル  
フェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル}  
25 フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m,

2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.60 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 4H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 2H)。

5

実施例 29 (68) : N - [4 - {4 - [(4 - {[(4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} [(1 - オキシドピリジン - 2 - イル) メチル] アミノ} ピペリジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ} フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.02-2.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.95-7.08 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.73 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.01 (t, J = 7.5Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7.5Hz, 1H)。

15

実施例 29 (69) : N - [4 - (4 - {[(4 - (ブチル {[(2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.52-6.56 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (70) : N - [4 - (4 - {[(4 - (ブチル {[(1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン

－1－イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),

5 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 5H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

10 実施例 29 (71) : N - [4 - [4 - ( {4 - [ブチル ( { [3 - (メチルスルホニル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),

15 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H) 7.54-7.59 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 8.07 (m, 1H)。

20 実施例 29 (72) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (3 - クロロ-1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H),  
7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (73) : N - [4 - (4 - { [4 - ((2, 6-ジメチルベンジル) { [(4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド  
5 TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.40-1.49 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.15-2.32 (m, 2H), 2.39  
(s, 6H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 4.68 (s, 2H),  
10 6.87-7.15 (m, 10H), 7.20-7.32 (m, 5H)。

実施例 29 (74) : N - [4 - (4 - { [4 - ((2-シクロプロピルエチル) { [(4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド ·  
15 塩酸塩  
TLC : Rf 0.56 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.10-0.16 (m, 2H), 0.44-0.53 (m, 2H), 0.74 (m, 1H), 1.48-1.60  
(m, 2H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.19 (m, 2H),  
3.35-3.43 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H),  
20 7.26-7.37 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (75) : N - {4 - [4 - ({4 - [ { [(2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (ピリジン-2-イルメチル) アミノ]  
25 ピペリジン-1-イル] メチル} フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド · 2 塩酸塩  
TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.06-2.38 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.88-7.08 (m, 6H), 7.21-7.34 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.56 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.76 (brd, J = 5.4 Hz, 1H)。

5

実施例29(76) : N-[4-(4-{[4-(ブタ-3-エンイル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.82 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.01 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 5.09 (brd, J = 9.9 Hz, 1H), 5.16 (brd, J = 17.1 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.88-7.12 (m, 6H), 7.22-7.42 (m, 3H), 7.42-7.52 (m, 2H)。

15 実施例29(77) : 3-[({ブチル[1-(4-{[4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]ベンズアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 4H), 7.84 (m, 1H)。

25 実施例29(78) : N-(4-{4-[({ブチル[(1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.10 (s, 2H)。

実施例 29 (79) : N - {4 - [4 - ({4 - [ブチル ( { [1-メチル  
-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} カ  
ルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル}

メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.88 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H)。

実施例 29 (80) : N - {4 - [4 - ({4 - [{ [(4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (1H-テトラアゾール-5-イルメチル) ア  
ミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスル

ホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.98-2.25 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H), 7.24-7.41 (m, 4H), 7.51 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

25

実施例 29 (81) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブタ-3-エンイル { [(1

－メチル－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン－1－イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.98 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.24-3.38 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 5.00-5.20 (m, 2H), 5.76-5.94 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 3H), 7.73 (m, 1H)。

10 実施例 29 (82) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (6-メチルピリジン－3-イル) アミノ] カルボニル} (ピリジン－2-イルメチル) アミノ] ピペリジン－1-イル] メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・3塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.00 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

20 実施例 29 (83) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (フェニル) アミノ] ピペリジン－1-イル] メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.60-1.80 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 6.95 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19-7.35 (m, 6H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz,

2H), 7.46-7.57 (m, 3H)。

実施例 29 (84) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (1H-インド  
ール-5-イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチ  
5 ル] フエノキシ} フエニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 6H), 7.21 (s, 1H),  
10 7.28-7.32 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 29 (85) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ブチル ( { [1-メチル  
-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} カ  
ルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] フエニル}  
15 メタンスルホンアミド・2塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.84 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.00 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H),  
20 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H)。

実施例 29 (86) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (2-フルオ  
ロ-5-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-  
1-イル] メチル} フエノキシ) フエニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
25 TLC : R<sub>f</sub> 0.82 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),

1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.52 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

5 実施例 29 (87) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (シクロブチルアミノ) カルボニル] (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.60-1.78 (m, 2H), 1.84-2.36 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.16-4.30 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (brd, J = 3.6 Hz, 1H), 7.92 (brd, J = 3.6 Hz, 1H)。

15 実施例 29 (88) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (6-メチルピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.00-2.18 (m, 2H), 2.18-2.40 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (brd, J = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.08 (brd, J = 2.1 Hz, 1H)。

25 実施例 29 (89) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (1, 3-チアゾール-2-イルメチル)

アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル) フェノキシ] フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.00-2.32 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.57 (m, 2H),

5 4.29 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 6.90-7.12 (m, 6H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H),  
7.39-7.60 (m, 3H), 7.70 (brd, J = 3.3 Hz, 1H), 7.88 (brd, J = 3.3 Hz, 1H)。

実施例 29 (90) : N - (4 - {4 - [ (4 - { { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} [ (2 - メチルピリジン-3-イル) メチル]

10 アミノ] ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.00-2.11 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.95 (s,

3H), 3.13 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.96-7.10

15 (m, 6H), 7.14-7.38 (m, 4H), 7.54 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.32 (m, 1H),  
8.56 (d, J = 5.4 Hz, 1H)。

実施例 29 (91) : N - (4 - {4 - [ (4 - { { [ (2, 4 - ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} [ (3 - メチルピリジン-2-イル) メ

20 チル] アミノ] ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.08-2.35 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.12-3.25 (m,

2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H),

25 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.47 (dt, J =  
6.0, 9.0Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 7.5, 5.7Hz, 1H), 8.44 (d, J =

7.5Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.7Hz, 1H)。

実施例 29 (92) : N - (4 - {4 - [ (4 - { [ (シクロブチルアミノ) カルボニル] [ (3-メチルピリジン-2-イル) メチル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フエノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・  
2 塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.63-1.75 (m, 2H), 1.95-2.30 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.20-4.37 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.86 (dd, J = 7.5, 6.0Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.51 (d, J = 6.0Hz, 1H)。

実施例 29 (93) : N - (4 - {4 - [ (4 - { { [ (6-メチルピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} [ (3-メチルピリジン-2-イル) メチル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フエノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・3 塩酸塩

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.10-2.39 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.22-3.35 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.5, 5.1Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 9.12 (d, J = 2.4Hz, 1H)。

実施例 29 (94) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (ピリミジン-2-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル] フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・

## 2 塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.80-1.89 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.96 (s, 3H),

2.97-3.10 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.98-7.07 (m, 6H), 7.28

5 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.35 -7.43 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.78 (d,

J = 5.1Hz, 2H), 9.35 (m, 1H)。

実施例 29 (95) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(2, 4, 6

-トリフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1 -

10 イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),

1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.88-6.94 (m, 2H), 7.02-7.07 (m,

15 4H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 2H)。

実施例 29 (96) : N - (4 - {4 - [ (4 - { { [(2-ヒドロキシブ

チル) アミノ] カルボニル} [(3-メチルピリジン-2-イル) メチル]

アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル] メタンス

20 ルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.37-1.58 (m, 2H), 1.97-2.25 (m, 4H),

2.60 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 4H), 3.50-3.67 (m, 3H), 4.27-4.38 (m, 3H),

4.80 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),

25 7.55 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 7.8, 6.0Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.54 (d,

J = 6.0Hz, 1H)。

実施例 29 (97) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (シクロブチルアミノ) カルボニル] (ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・2塩酸塩

5 T L C : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.60-1.74 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.18-4.32 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80-7.92 (m, 2H), 8.44 (m, 1H), 8.71 (brd, J = 5.4 Hz, 1H)。

10 実施例 29 (98) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { (2-ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル} (2-メチルベンジル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.20-1.50 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.34 (m, 4H), 3.42-3.51 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 4H), 7.08-7.20 (m, 4H), 7.28 (brd, 9.0 Hz, 2H), 7.45 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

20 実施例 29 (99) : 5 - [ ( {ブチル [1 - (4 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フエノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 2-フルオロベンズアミド・塩酸塩  
 T L C : R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.13 (m, 1H),

7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.78 (m, 1H)。

実施例 29 (100) : 3-[({ブチル[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンズアミド・塩酸塩  
 5  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
 10 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 5H), 7.29 (d, J =  
 8.7 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (101) : 5-[({ブチル[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド・塩酸塩  
 15  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.17 (t, J =  
 10.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (m, 1H)。

20  
 実施例 29 (102) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3-シアノ-4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;  
 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.91 (m, 1H)。

実施例 29 (103) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(5-シアノ-2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H)。

実施例 29 (104) : N-[4-(4-{[4-(2-フルオロフェニル){[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.55-1.80 (m, 2H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.47-3.56 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.93-7.06 (m, 6H), 7.20-7.45 (m, 9H), 7.51 (m, 1H)。

実施例 29 (105) : N-[4-(4-{[4-(3-フルオロフェニル){[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.63-1.82 (m, 2H), 2.12 - 2.23 (m, 2H), 2.95 (s, 3H),  
 3.10-3.21 (m, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.93 - 7.07 (m, 6H),  
 7.15 (d, J = 6.9Hz, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.42 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.54 (q, J = 6.9Hz,  
 5 1H)。

実施例 29 (106) : N-[4-(4-{[4-((4-フルオロフェニル){[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 10

TLC : Rf 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.59-1.79 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.21  
 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.91-7.05 (m, 6H), 7.20-7.38  
 (m, 8H), 7.43 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15

実施例 29 (107) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.81 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.29 (d, J =  
 8.7 Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H),  
 7.83 (m, 1H)。

25

実施例 29 (108) : N-{4-[4-( {4-[{[(4-フルオロフ

エニル) アミノ] カルボニル} (ピペリジン-3-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.95-2.10 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.11-3.23 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.97-7.07 (m, 6H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.15 (dd, J = 8.7, 5.7Hz, 1H), 8.58 (dq, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 8.89 (d, J = 5.7Hz, 1H), 9.04 (d, J = 2.4Hz, 1H)。

10 実施例29(109) : N-[4-[4-[(4-[4-(フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}(2-メチルフェニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル)フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.62 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.20 (m, 2H), 3.40-3.57 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.95 (t, J = 9.0Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.08-7.47 (m, 10H)。

実施例29(110) : N-[4-[4-[(4-[4-(フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}(3-メチルフェニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル)フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.62-1.80 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.95 (t, J = 9.0Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.5Hz, 1H),

7.15 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.25 -7.35 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.5Hz, 1H),  
7.42 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例29(111) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ [ (4 - フルオロフ  
5 エニル) アミノ] カルボニル} (4 - メチルフェニル) アミノ] ピペリジン  
- 1 - イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸  
塩

TLC : Rf 0.58 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.59-1.78 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.95 (s,  
10 3H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.95 (t, J =  
9.0Hz, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.18-7.23 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.36 (d, J  
= 7.8Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例29(112) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (2 - ヒド  
15 ロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メ  
チル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H),  
1.98-2.03 (m, 2H), 2.14-2.27 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.25-3.30 (m,  
20 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.76-6.94 (m, 3H), 7.04 (d, J =  
8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz,  
2H), 7.59 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H)。

実施例29(113) : N - {2 - [ ( {ブチル [ 1 - (4 - {4 - [ (メ  
25 チルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン - 4 - イル]  
アミノ} カルボニル) アミノ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 4H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。

実施例 29 (114) : N - [4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (4 - メチルベンジル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸

10 塩

TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36-7.14 (m, 8H), 7.10-6.92 (m, 6H), 4.60 (brs, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26-1.84 (m, 4H)。

15

実施例 29 (115) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.58 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

25

実施例 29 (116) : N - [4 - (4 - { [4 - ((シアノメチル) { [ (4

ーフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.00-2.28 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.50-3.65  
 5 (m, 2H), 4.04-4.30 (m, 5H), 7.00-7.20 (m, 4H), 7.25-7.52 (m, 8H)。

実施例 29 (117) : N-[4-[4-([4-[ブチル(3-(2-ヒドロテトラアゾール-5-イル)フェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.09 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (m, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.00 (m, 4H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.71 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (m, H)。

実施例 29 (118) : N-[4-(4-({[4-(ブタ-3-エン-1-イル){[(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・2塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.98-2.09 (m, 2H), 2.22-2.45 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 5.08 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

実施例29(119) : N-(4-[4-[4-{ブタ-3-エン-1-イル[シクロブチルアミノ]カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.62-1.74 (m, 2H), 1.88-2.35 (m, 10H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.20 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.50 -3.59 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 5.05 (d, J = 10.2Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 17.1, 2.1Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例29(120) : N-{4-[4-[{4-[4-[シクロブチルアミノ]カルボニル](3-メチルブタ-2-エン-1-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.60-2.18 (m, 14H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 5.06 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20

実施例29(121) : N-{4-[4-[{4-[4-[シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]カルボニル}(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.54-1.70 (m, 8H), 1.74 (s, 6H), 1.80-2.10 (m, 4H), 2.95 (s,

3H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.49-3.66 (m, 3H), 3.74-3.84 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

5 実施例29(122) : N-[4-[4-(4-[4-[(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル](2-メチルベンジル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.50-1.60 (m, 8H), 1.90-2.03 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07-7.21 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15 実施例29(123) : N-[4-[4-(4-[4-[(2-メチルベンジル){[[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.91-2.19 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06-7.20 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)。

25 実施例29(124) : N-(4-[4-[4-(4-{[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]カルボニル}{[(3-メチルピリジン

－2－イル) メチル] アミノ} ピペリジン－1－イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・3塩酸塩

TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.00-2.10 (m, 2H), 2.18-2.35 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.18-3.34 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 7.8, 6.0Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.54 (d, J = 6.0Hz, 1H)。

10 実施例29(125) : N-[4-(4-{[4-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル){[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.72 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.90-2.22 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.32 (m, 3H), 5.12 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)。

20 実施例29(126) : N-{3-[({ブチル[1-(4-{[4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ]カルボニル}アミノ]-2,4-ジフルオロフェニル}アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),

3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 5H),  
7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (m, 1H)。

実施例 29 (127) : N - {5 - [ ( {ブチル [1 - (4 - {4 - [ (メ  
5 チルスルホニル) アミノ] フエノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル]  
アミノ} カルボニル) アミノ] - 2, 4-ジフルオロフェニル} アセトアミ  
ド・塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
10 1.90-2.10 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.10 (m, 5H),  
7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H)。

実施例 29 (128) : N - {3 - [ ( {ブチル [1 - (4 - {4 - [ (メ  
15 チルスルホニル) アミノ] フエノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル]  
アミノ} カルボニル) アミノ] - 4-フルオロフェニル} アセトアミド・塩  
酸塩

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
20 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.09 (m, 5H),  
7.25 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 6.9, 2.4  
Hz, 1H)。

25 実施例 29 (129) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4-フルオロフ  
エニル) アミノ] カルボニル} (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)

アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル) フェノキシ] フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.65-1.78 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H),

5 2.78-2.92 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.47-3.60 (m, 5H), 3.88-4.05 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.97-7.09 (m, 6H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例29(130) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム:メタノール=4:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),

10 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 15 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.95 (m, 1H)。

実施例29(131) : N-[4-(4-{[4-( {[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル} {[(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.95-2.12 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.21 (m, 2H), 3.47-3.58

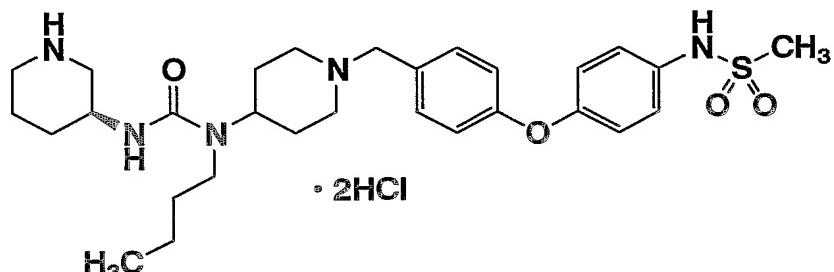
(m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 6.95-7.06 (m, 6H), 7.25-7.35 (m, 25 4H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.0, 5.0Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.0Hz, 1H)。

実施例30(1)～実施例30(12)

(3-[[t-ブチル(ジメチル)シリルオキシ]ブチル]アミンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例25と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例30(1) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3S)-ピペリジン-3-イルアミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・2塩酸塩

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (n-ブタノール:酢酸:水=4:2:1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.60-2.00 (m, 6H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.80-3.60 (m, 10H), 2.96 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 6.23 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.83 (m, 1H), 9.35 (m, 1H), 9.47 (m, 1H)。

実施例30(2) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(3R)-ピペリジン-3-イルアミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・2塩酸塩  
 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (n-ブタノール:酢酸:水=4:2:1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.60-2.00 (m, 6H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.80-3.60 (m, 10H), 2.96 (s, 3H), 3.98 (m,

1H), 4.15 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 6.22 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.83 (m, 1H), 9.36 (m, 1H), 9.47 (m, 1H)。

実施例 30 (3) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(3-メチルイソチアゾール-5-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
 2.00-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H),  
 10 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 5H),  
 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 30 (4) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(3-メチル-1, 2-ベンズイソチアゾール-5-イル) アミノ] カルボニル} アミノ)  
 15 ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H),  
 20 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H),  
 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.90  
 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H)。

実施例 30 (5) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸

## 塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
 5 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz,  
 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J =  
 2.4 Hz, 1H)。

実施例 30 (6) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(3-ヒドロキ  
 10 シシクロヘキシル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル]  
 メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23-2.20 (m, 16H), 2.95 (s, 3H),  
 3.02-3.16 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.95-4.22 (m, 2H), 4.28 (s, 2H),  
 15 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J =  
 8.7 Hz, 2H)。

実施例 30 (7) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [(1, 3, 5 -  
 トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] カルボニル} アミノ)  
 20 ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンア  
 ミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H),  
 25 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.30 (s, 2H),  
 7.02-7.07 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 30 (8) : 5-[({ブチル[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-2,4-ジフルオロ安息香酸・塩酸塩

5 T L C : R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.01-7.06 (m, 5H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (m, 1H)。

10

実施例 30 (9) : 5-[({ブチル[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.21 (酢酸エチル:メタノール=7:1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.92 (m, 1H)。

20

実施例 30 (10) : 3-[({ブチル[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸・塩酸塩

T L C : R<sub>f</sub> 0.21 (酢酸エチル:メタノール=7:1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.02 -7.07 (m, 4H),  
7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 30 (11) : 2, 4-ジフルオロ-5-[({[3-メチルピリジン-2-イル)メチル][1-(4-{4-[メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]ベンズアミド・2塩酸塩  
5

TLC : Rf 0.70 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.10-2.20 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.95 (s,  
10 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 7.00-7.06 (m,  
4H), 7.17 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
7.90-7.98 (m, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

実施例 30 (12) : 5-[({ブタ-3-エン-1-イル}[1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-2, 4-ジフルオロベンズアミド・  
15 塩酸塩  
塩酸塩

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

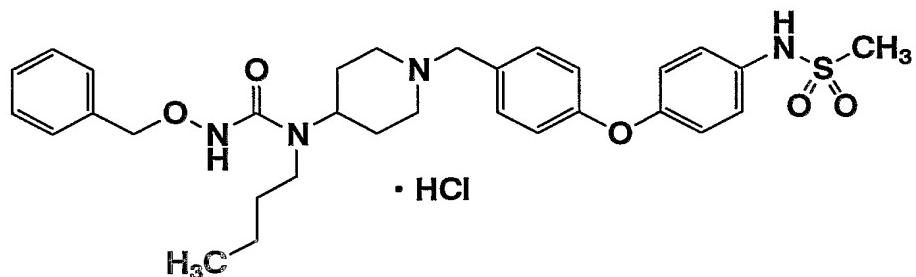
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.10-2.20 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.95  
20 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.29  
(s, 2H), 5.08-5.19 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.14 (t, J = 10.4 Hz, 1H),  
7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.86 (m, 1H)。

### 実施例 31 (1) および実施例 31 (2)

25 O-ベンジルヒドロキシアミンまたは相当するアミン誘導体を用いて、およびN-(4-{4-[({4-アミノピペリジン-1-イル)メチル]フェノ

キシ} フェニル) メタンスルホンアミドの代わりに実施例 3 で製造した化合物を用いて、実施例 2 7 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

- 5 実施例 3 1 (1) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (ベンジルオキシ) アミノ] カルボニル} (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩



- TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21-1.32 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.98-3.13 (m, 4H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27-7.44 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

- 15 実施例 3 1 (2) : N - [4 - (4 - { [4 - (ブチル { [ (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フエノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

- TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.01-7.05 (m, 4H),

7.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H)。

実施例 3 2 : N - [4 - (4 - { [4 - ( [ (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メチル] { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル] フエノキシ) フェニル] メタ  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500  
505  
510  
515  
520  
525  
530  
535  
540  
545  
550  
555  
560  
565  
570  
575  
580  
585  
590  
595  
600  
605  
610  
615  
620  
625  
630  
635  
640  
645  
650  
655  
660  
665  
670  
675  
680  
685  
690  
695  
700  
705  
710  
715  
720  
725  
730  
735  
740  
745  
750  
755  
760  
765  
770  
775  
780  
785  
790  
795  
800  
805  
810  
815  
820  
825  
830  
835  
840  
845  
850  
855  
860  
865  
870  
875  
880  
885  
890  
895  
900  
905  
910  
915  
920  
925  
930  
935  
940  
945  
950  
955  
960  
965  
970  
975  
980  
985  
990  
995  
1000  
1005  
1010  
1015  
1020  
1025  
1030  
1035  
1040  
1045  
1050  
1055  
1060  
1065  
1070  
1075  
1080  
1085  
1090  
1095  
1100  
1105  
1110  
1115  
1120  
1125  
1130  
1135  
1140  
1145  
1150  
1155  
1160  
1165  
1170  
1175  
1180  
1185  
1190  
1195  
1200  
1205  
1210  
1215  
1220  
1225  
1230  
1235  
1240  
1245  
1250  
1255  
1260  
1265  
1270  
1275  
1280  
1285  
1290  
1295  
1300  
1305  
1310  
1315  
1320  
1325  
1330  
1335  
1340  
1345  
1350  
1355  
1360  
1365  
1370  
1375  
1380  
1385  
1390  
1395  
1400  
1405  
1410  
1415  
1420  
1425  
1430  
1435  
1440  
1445  
1450  
1455  
1460  
1465  
1470  
1475  
1480  
1485  
1490  
1495  
1500  
1505  
1510  
1515  
1520  
1525  
1530  
1535  
1540  
1545  
1550  
1555  
1560  
1565  
1570  
1575  
1580  
1585  
1590  
1595  
1600  
1605  
1610  
1615  
1620  
1625  
1630  
1635  
1640  
1645  
1650  
1655  
1660  
1665  
1670  
1675  
1680  
1685  
1690  
1695  
1700  
1705  
1710  
1715  
1720  
1725  
1730  
1735  
1740  
1745  
1750  
1755  
1760  
1765  
1770  
1775  
1780  
1785  
1790  
1795  
1800  
1805  
1810  
1815  
1820  
1825  
1830  
1835  
1840  
1845  
1850  
1855  
1860  
1865  
1870  
1875  
1880  
1885  
1890  
1895  
1900  
1905  
1910  
1915  
1920  
1925  
1930  
1935  
1940  
1945  
1950  
1955  
1960  
1965  
1970  
1975  
1980  
1985  
1990  
1995  
2000  
2005  
2010  
2015  
2020  
2025  
2030  
2035  
2040  
2045  
2050  
2055  
2060  
2065  
2070  
2075  
2080  
2085  
2090  
2095  
2100  
2105  
2110  
2115  
2120  
2125  
2130  
2135  
2140  
2145  
2150  
2155  
2160  
2165  
2170  
2175  
2180  
2185  
2190  
2195  
2200  
2205  
2210  
2215  
2220  
2225  
2230  
2235  
2240  
2245  
2250  
2255  
2260  
2265  
2270  
2275  
2280  
2285  
2290  
2295  
2300  
2305  
2310  
2315  
2320  
2325  
2330  
2335  
2340  
2345  
2350  
2355  
2360  
2365  
2370  
2375  
2380  
2385  
2390  
2395  
2400  
2405  
2410  
2415  
2420  
2425  
2430  
2435  
2440  
2445  
2450  
2455  
2460  
2465  
2470  
2475  
2480  
2485  
2490  
2495  
2500  
2505  
2510  
2515  
2520  
2525  
2530  
2535  
2540  
2545  
2550  
2555  
2560  
2565  
2570  
2575  
2580  
2585  
2590  
2595  
2600  
2605  
2610  
2615  
2620  
2625  
2630  
2635  
2640  
2645  
2650  
2655  
2660  
2665  
2670  
2675  
2680  
2685  
2690  
2695  
2700  
2705  
2710  
2715  
2720  
2725  
2730  
2735  
2740  
2745  
2750  
2755  
2760  
2765  
2770  
2775  
2780  
2785  
2790  
2795  
2800  
2805  
2810  
2815  
2820  
2825  
2830  
2835  
2840  
2845  
2850  
2855  
2860  
2865  
2870  
2875  
2880  
2885  
2890  
2895  
2900  
2905  
2910  
2915  
2920  
2925  
2930  
2935  
2940  
2945  
2950  
2955  
2960  
2965  
2970  
2975  
2980  
2985  
2990  
2995  
3000  
3005  
3010  
3015  
3020  
3025  
3030  
3035  
3040  
3045  
3050  
3055  
3060  
3065  
3070  
3075  
3080  
3085  
3090  
3095  
3100  
3105  
3110  
3115  
3120  
3125  
3130  
3135  
3140  
3145  
3150  
3155  
3160  
3165  
3170  
3175  
3180  
3185  
3190  
3195  
3200  
3205  
3210  
3215  
3220  
3225  
3230  
3235  
3240  
3245  
3250  
3255  
3260  
3265  
3270  
3275  
3280  
3285  
3290  
3295  
3300  
3305  
3310  
3315  
3320  
3325  
3330  
3335  
3340  
3345  
3350  
3355  
3360  
3365  
3370  
3375  
3380  
3385  
3390  
3395  
3400  
3405  
3410  
3415  
3420  
3425  
3430  
3435  
3440  
3445  
3450  
3455  
3460  
3465  
3470  
3475  
3480  
3485  
3490  
3495  
3500  
3505  
3510  
3515  
3520  
3525  
3530  
3535  
3540  
3545  
3550  
3555  
3560  
3565  
3570  
3575  
3580  
3585  
3590  
3595  
3600  
3605  
3610  
3615  
3620  
3625  
3630  
3635  
3640  
3645  
3650  
3655  
3660  
3665  
3670  
3675  
3680  
3685  
3690  
3695  
3700  
3705  
3710  
3715  
3720  
3725  
3730  
3735  
3740  
3745  
3750  
3755  
3760  
3765  
3770  
3775  
3780  
3785  
3790  
3795  
3800  
3805  
3810  
3815  
3820  
3825  
3830  
3835  
3840  
3845  
3850  
3855  
3860  
3865  
3870  
3875  
3880  
3885  
3890  
3895  
3900  
3905  
3910  
3915  
3920  
3925  
3930  
3935  
3940  
3945  
3950  
3955  
3960  
3965  
3970  
3975  
3980  
3985  
3990  
3995  
4000  
4005  
4010  
4015  
4020  
4025  
4030  
4035  
4040  
4045  
4050  
4055  
4060  
4065  
4070  
4075  
4080  
4085  
4090  
4095  
4100  
4105  
4110  
4115  
4120  
4125  
4130  
4135  
4140  
4145  
4150  
4155  
4160  
4165  
4170  
4175  
4180  
4185  
4190  
4195  
4200  
4205  
4210  
4215  
4220  
4225  
4230  
4235  
4240  
4245  
4250  
4255  
4260  
4265  
4270  
4275  
4280  
4285  
4290  
4295  
4300  
4305  
4310  
4315  
4320  
4325  
4330  
4335  
4340  
4345  
4350  
4355  
4360  
4365  
4370  
4375  
4380  
4385  
4390  
4395  
4400  
4405  
4410  
4415  
4420  
4425  
4430  
4435  
4440  
4445  
4450  
4455  
4460  
4465  
4470  
4475  
4480  
4485  
4490  
4495  
4500  
4505  
4510  
4515  
4520  
4525  
4530  
4535  
4540  
4545  
4550  
4555  
4560  
4565  
4570  
4575  
4580  
4585  
4590  
4595  
4600  
4605  
4610  
4615  
4620  
4625  
4630  
4635  
4640  
4645  
4650  
4655  
4660  
4665  
4670  
4675  
4680  
4685  
4690  
4695  
4700  
4705  
4710  
4715  
4720  
4725  
4730  
4735  
4740  
4745  
4750  
4755  
4760  
4765  
4770  
4775  
4780  
4785  
4790  
4795  
4800  
4805  
4810  
4815  
4820  
4825  
4830  
4835  
4840  
4845  
4850  
4855  
4860  
4865  
4870  
4875  
4880  
4885  
4890  
4895  
4900  
4905  
4910  
4915  
4920  
4925  
4930  
4935  
4940  
4945  
4950  
4955  
4960  
4965  
4970  
4975  
4980  
4985  
4990  
4995  
5000  
5005  
5010  
5015  
5020  
5025  
5030  
5035  
5040  
5045  
5050  
5055  
5060  
5065  
5070  
5075  
5080  
5085  
5090  
5095  
5100  
5105  
5110  
5115  
5120  
5125  
5130  
5135  
5140  
5145  
5150  
5155  
5160  
5165  
5170  
5175  
5180  
5185  
5190  
5195  
5200  
5205  
5210  
5215  
5220  
5225  
5230  
5235  
5240  
5245  
5250  
5255  
5260  
5265  
5270  
5275  
5280  
5285  
5290  
5295  
5300  
5305  
5310  
5315  
5320  
5325  
5330  
5335  
5340  
5345  
5350  
5355  
5360  
5365  
5370  
5375  
5380  
5385  
5390  
5395  
5400  
5405  
5410  
5415  
5420  
5425  
5430  
5435  
5440  
5445  
5450  
5455  
5460  
5465  
5470  
5475  
5480  
5485  
5490  
5495  
5500  
5505  
5510  
5515  
5520  
5525  
5530  
5535  
5540  
5545  
5550  
5555  
5560  
5565  
5570  
5575  
5580  
5585  
5590  
5595  
5600  
5605  
5610  
5615  
5620  
5625  
5630  
5635  
5640  
5645  
5650  
5655  
5660  
5665  
5670  
5675  
5680  
5685  
5690  
5695  
5700  
5705  
5710  
5715  
5720  
5725  
5730  
5735  
5740  
5745  
5750  
5755  
5760  
5765  
5770  
5775  
5780  
5785  
5790  
5795  
5800  
5805  
5810  
5815  
5820  
5825  
5830  
5835  
5840  
5845  
5850  
5855  
5860  
5865  
5870  
5875  
5880  
5885  
5890  
5895  
5900  
5905  
5910  
5915  
5920  
5925  
5930  
5935  
5940  
5945  
5950  
5955  
5960  
5965  
5970  
5975  
5980  
5985  
5990  
5995  
6000  
6005  
6010  
6015  
6020  
6025  
6030  
6035  
6040  
6045  
6050  
6055  
6060  
6065  
6070  
6075  
6080  
6085  
6090  
6095  
6100  
6105  
6110  
6115  
6120  
6125  
6130  
6135  
6140  
6145  
6150  
6155  
6160  
6165  
6170  
6175  
6180  
6185  
6190  
6195  
6200  
6205  
6210  
6215  
6220  
6225  
6230  
6235  
6240  
6245  
6250  
6255  
6260  
6265  
6270  
6275  
6280  
6285  
6290  
6295  
6300  
6305  
6310  
6315  
6320  
6325  
6330  
6335  
6340  
6345  
6350  
6355  
6360  
6365  
6370  
6375  
6380  
6385  
6390  
6395  
6400  
6405  
6410  
6415  
6420  
6425  
6430  
6435  
6440  
6445  
6450  
6455  
6460  
6465  
6470  
6475  
6480  
6485  
6490  
6495  
6500  
6505  
6510  
6515  
6520  
6525  
6530  
6535  
6540  
6545  
6550  
6555  
6560  
6565  
6570  
6575  
6580  
6585  
6590  
6595  
6600  
6605  
6610  
6615  
6620  
6625  
6630  
6635  
6640  
6645  
6650  
6655  
6660  
6665  
6670  
6675  
6680  
6685  
6690  
6695  
6700  
6705  
6710  
6715  
6720  
6725  
6730  
6735  
6740  
6745  
6750  
6755  
6760  
6765  
6770  
6775  
6780  
6785  
6790  
6795  
6800  
6805  
6810  
6815  
6820  
6825  
6830  
6835  
6840  
6845  
6850  
6855  
6860  
6865  
6870  
6875  
6880  
6885  
6890  
6895  
6900  
6905  
6910  
6915  
6920  
6925  
6930  
6935  
6940  
6945  
6950  
6955  
6960  
6965  
6970  
6975  
6980  
6985  
6990  
6995  
7000  
7005  
7010  
7015  
7020  
7025  
7030  
7035  
7040  
7045  
7050  
7055  
7060  
7065  
7070  
7075  
7080  
7085  
7090  
7095  
7100  
7105  
7110  
7115  
7120  
7125  
7130  
7135  
7140  
7145  
7150  
7155  
7160  
7165  
7170  
7175  
7180  
7185  
7190  
7195  
7200  
7205  
7210  
7215  
7220  
7225  
7230  
7235  
7240  
7245  
7250  
7255  
7260  
7265  
7270  
7275  
7280  
7285  
7290  
7295  
7300  
7305  
7310  
7315  
7320  
7325  
7330  
7335  
7340  
7345  
7350  
7355  
7360  
7365  
7370  
7375  
7380  
7385  
7390  
7395  
7400  
7405  
7410  
7415  
7420  
7425  
7430  
7435  
7440  
7445  
7450  
7455  
7460  
7465  
7470  
7475  
7480  
7485  
7490  
7495  
7500  
7505  
7510  
7515  
7520  
7525  
7530  
7535  
7540  
7545  
7550  
7555  
7560  
7565  
7570  
7575  
7580  
7585  
7590  
7595  
7600  
7605  
7610  
7615  
7620  
7625  
7630  
7635  
7640  
7645  
7650  
7655  
7660  
7665  
7670  
7675  
7680  
7685  
7690  
7695  
7700  
7705  
7710  
7715  
7720  
7725  
7730  
7735  
7740  
7745  
7750  
7755  
7760  
7765  
7770  
7775  
7780  
7785  
7790  
7795  
7800  
7805  
7810  
7815  
7820  
7825  
7830  
7835  
7840  
7845  
7850  
7855  
7860  
7865  
7870  
7875  
7880  
7885  
7890  
7895  
7900  
7905  
7910  
7915  
7920  
7925  
7930  
7935  
7940  
7945  
7950  
7955  
7960  
7965  
7970  
7975  
7980  
7985  
7990  
7995  
8000  
8005  
8010  
8015  
8020  
8025  
8030  
8035  
8040  
8045  
8050  
8055  
8060  
8065  
8070  
8075  
8080  
8085  
8090  
8095  
8100  
8105  
8110  
8115  
8120  
8125  
8130  
8135  
8140  
8145  
8150  
8155  
8160  
8165  
8170  
8175  
8180  
8185  
8190  
8195  
8200  
8205  
8210  
8215  
8220  
8225  
8230  
8235  
8240  
8245  
8250  
8255  
8260  
8265  
8270  
8275  
8280  
8285  
8290  
8295  
8300  
8305  
8310  
8315  
8320  
8325  
8330  
8335  
8340  
8345  
8350  
8355  
8360  
8365  
8370  
8375  
8380  
8385  
8390  
8395  
8400  
8405  
8410  
8415  
8420  
8425  
8430  
8435  
8440  
8445  
8450  
8455  
8460  
8465  
8470  
8475  
8480  
8485  
8490  
8495  
8500  
8505  
8510  
8515  
8520  
8525  
8530  
8535  
8540  
8545  
8550  
8555  
8560  
8565  
8570  
8575  
8580  
8585  
8590  
8595  
8600  
8605  
8610  
8615  
8620  
8625  
8630  
8635  
8640  
8645  
8650  
8655  
8660  
8665  
8670  
8675  
8680  
8685  
8690  
8695  
8700  
8705  
8710  
8715  
8720  
8725  
8730  
8735  
8740  
8745  
8750  
8755  
8760  
8765  
8770  
8775  
8780  
8785  
8790  
8795  
8800  
8805  
8810  
8815  
8820  
8825  
8830  
8835  
8840  
8845  
8850  
8855  
8860  
8865  
8870  
8875  
8880  
8885  
8890  
8895  
8900  
8905  
8910  
8915  
8920  
8925  
8930  
8935  
8940  
8945  
8950  
8955  
8960  
8965  
8970  
8975  
8980  
8985  
8990  
8995  
9000  
9005  
9010  
9015  
9020  
9025  
9030  
9035  
9040  
9045  
9050  
9055  
9060  
9065  
9070  
9075  
9080  
9085  
9090  
9095  
9100  
9105  
9110  
9115  
9120  
9125  
9130  
9135  
9140  
9145  
9150  
9155  
9160  
9165  
9170  
9175  
9180  
9185  
9190  
9195  
9200  
9205  
9210  
9215  
9220  
9225  
9230  
9235  
9240  
9245  
9250  
9255  
9260  
9265  
9270  
9275  
9280  
9285  
9290  
9295  
9300  
9305  
9310  
9315  
9320  
9325  
9330  
9335  
9340  
9345  
9350  
9355  
9360  
93

実施例32(1)～実施例32(4)

3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例32と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5

実施例32(1) : N-[4-(4-{[4-([(5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]{[[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・2塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.92-2.01 (m, 2H), 2.15-2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 6H), 7.25-7.37 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15 実施例32(2) : N-[4-(4-{[4-[{[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}(1,3-チアゾール-4-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.92-2.04 (m, 2H), 2.16-2.33 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H), 7.22-7.40 (m, 4H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 9.22 (m, 1H)。

25 実施例32(3) : N-(4-{4-[{(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}{[(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)メチル]アミノ}ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フ

エニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.17 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

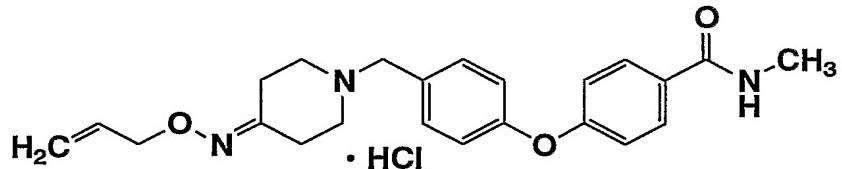
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.00-2.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.78 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 9.0, 7.5Hz, 1H)。

実施例 3 2 (4) : N - {4 - [4 - ( {4 - [ { [ (4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (1H-イミダゾール-4-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.13 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.97-2.08 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.21 (m, 2H), 3.52-2.60 (m, 2H), 4.25-4.40 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.80 (s, 1H)。

実施例 3 3 : 4 - [4 - ( {4 - [ (アリルオキシ) イミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] -N-メチルベンズアミド・塩酸塩



実施例 1 5 で製造した化合物の代わりに N-メチル-4 - {4 - [ (4 - オキソピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} ベンズアミドを用いて、

n-ブチルアミンの代わりにO-アリルヒドロキシアミンを用いて、実施例16と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.97 (m, 1H), 5.30-5.15 (m, 2H), 4.54 (dt, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.23-3.07 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.40 (m, 1H)。

10 参考例11 : 2-[4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]エタノール  
4-(2-ヒドロキシエチル)フェノール (2.94 g) および1-フルオロー  
4-ニトロベンゼン (3.0 g) のジメチルホルムアミド (21 mL) 溶液に、炭  
酸カリウム (4.41 g) を加えて、120°Cで4時間攪拌した。反応溶液を室温  
に戻して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、  
15 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、以下の物  
性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.80 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1)。

20 参考例12

2-[4-(4-アミノフェノキシ)フェニル]エタノール

参考例11で製造した化合物 (803 mg) のエタノール (15 mL) 溶  
液に、パラジウム-炭素 (wet, 10%, 100 mg) を加えて、水素雰囲気  
下、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を、セライト (商品名) を用いて  
25 ろ過し、濃縮した。得られた残渣をt-ブトキシメチルで洗浄し、以下の物  
性値を有する標題化合物 (641.5 mg) を得た。

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.37 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.57 (m, 2H),  
 3.84 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 6.62-6.70 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 4H), 7.12-7.20 (m, 2H)。

5 参考例 13 : 2 - (4 - {4 - [ビス (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} フェニル) エチル メタンスルホネート

参考例 12 で製造した化合物 (196.5 mg) の塩化メチレン (8.6 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.239 mL)、メシリクロリド (0.133 mL) を 0 °C で加えて 30 分攪拌した。反応溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (292.4 mg) を得た。

TLC : Rf 0.89 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.97 (s, 3H), 3.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 6H), 4.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.30-7.42 (m, 4H)。

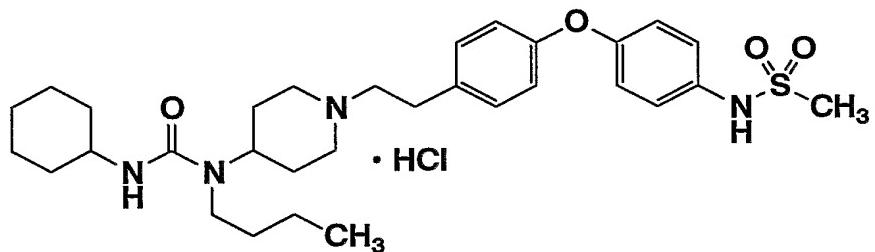
実施例 34 : N - (4 - {4 - [2 - (4 - {ブチル [ (シクロヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) エチル] フェノキシ} フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド

参考例 13 で製造した化合物 (68.6 mg) および N-ブチル-N' -シクロヘキシル-N-ピペリジン-4-イル尿素 (100 mg) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、トリエチルアミン (60.2 μL) およびヨウ化ナトリウム (64.6 mg) を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合

物 (32.2mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1)。

実施例 3 5 : N-(4-[2-(4-{ブチル[〔シクロヘキシリアミノ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)エチル]フェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩



実施例 3 4 で製造した化合物 (32.2mg) のエタノール (5mL) - 水 (1mL) 溶液に、炭酸カリウム (13.7mg) を加えて、60°Cで 3 時間攪拌した。

反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、常法により塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物 (30.3mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.00-1.10 (m, 16H), 2.25-2.08 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.16-3.00 (m, 6H), 3.38-3.24 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 4H)。

参考例 1 4 : t-ブチル [1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カーバメート

4-(1-アミノエチル)フェノール (1.0g) のエタノール (24mL) 溶液に、0°Cでジ-t-ブチルジカルボネート (4.77g) および水酸化ナトリウム (146mg) を加えて室温で 4.5 時間攪拌した。反応溶液を濃縮

し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=7：1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（2.18 g）を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.88 (クロロホルム：メタノール=5：1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.36-1.50 (m, 13H), 4.79 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H)。

参考例 15 : {1-[4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]エチル}アミン・塩酸塩

- 参考例 14 で製造した化合物（2.18 g）および 1-フルオロー-4-ニトロベンゼン（1.028 g）のジメチルホルムアミド（30 mL）溶液に、炭酸カリウム（1.21 g）を加えて 150°C で 3 時間攪拌した。反応溶液を室温に戻して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=6：1）にて精製した。得られた化合物（2.05 g）の酢酸エチル（30 mL）溶液に、4 N 塩酸／酢酸エチル溶液（7.15 mL）を加えて 40°C で 4 時間攪拌し、室温で 3 日攪拌した。析出物を濾取り、以下の物性値を有する標題化合物（1.37 g）を得た。
- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.45 (m, 1H), 7.12 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 7.26 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 8.28 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 8.44 (m, 2H)。

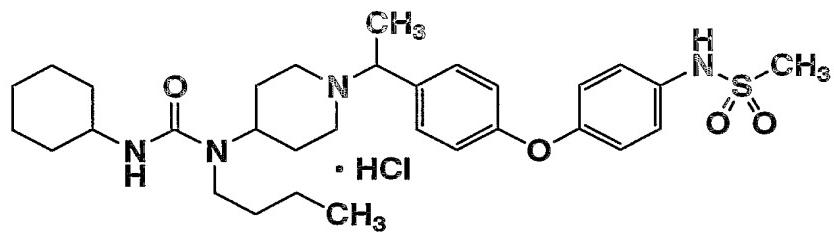
実施例 3 6 : 1-[4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]エチル  
 ピペリジン-4-オン・塩酸塩

参考例 15 で製造した化合物（550 mg）のエタノール（9.33 mL）-水（4.67

mL) 溶液に、N-ベンジル-N-メチル-4-ピペリドンヨージド(927mg)および炭酸カリウム(670mg)を加えて5時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、常法にて塩酸塩とし、以下の物性を有する本発明化合物(515mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.79 (クロロホルム:メタノール=9:1);  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.75(d, J=6.9 Hz, 3H), 2.38-3.20(m, 6H), 3.52(m, 1H), 3.82(m, 1H), 4.78(m, 1H), 7.19(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.29(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.73(d, J=9.0 Hz, 2H), 8.27(d, J=9.0 Hz, 2H)。

実施例37:N-(4-[1-(4-[ブチル[〔シクロヘキシリアミノ)カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル)エチル]フェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩



実施例2で製造した化合物の代わりに実施例36で製造した化合物(253.6mg)を用いて、実施例3と同様の反応に付した。得られた化合物およびシクロヘキシリカルボン酸を用いて、実施例2 3→参考例1 2→参考例1 3と同様の反応に付し、以下の物性値を有する本発明化合物(107mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.14-2.28 (m, 18H), 1.76 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.80-3.05 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.00-7.19 (m, 4H), 7.29 (brd,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.50 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H)。

5

実施例 3 8 : エチル N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]グリシネート・塩酸塩

実施例 2 で製造した化合物 (510 mg) およびエチル グリシネート (190 mg) のジメチルホルムアミド (10 mL) - 酢酸 (1 mL) 溶液に、  
10 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (345 mg) を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、常法に従って塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物 (583 mg) を得た。

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1)。

15

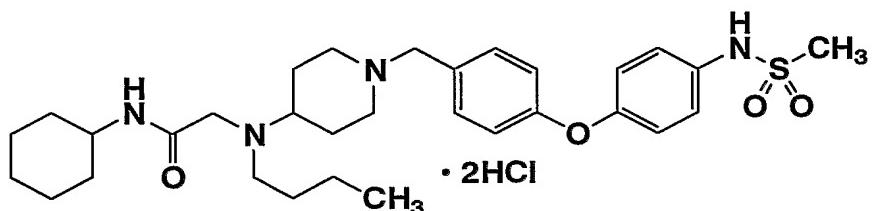
実施例 3 9 : N-ブチル-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]グリシン

実施例 3 8 で製造した化合物の塩酸塩 (303 mg) のジメチルホルムアミド (6 mL) - 酢酸 (0.6 mL) 溶液に、ブタナール (56.2  $\mu$ L) を加え、  
20 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (144 mg) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。得られた化合物 (179.2 mg) のエタノール (15 mL) 溶液に、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.91 mL) を加えて 40°C で 12 時間攪拌した。反応溶液  
25 を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール

= 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1)。

実施例 4 0 : N<sub>2</sub>-ブチル-N<sub>1</sub>-シクロヘキシリ-N<sub>2</sub>-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]グリシンアミド・2塩酸塩



実施例 3 9 で製造した化合物のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、シクロヘキシリアミン (41.7 μL)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド 塩酸塩 (87.2 mg) および 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (61.9 mg) を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、常法に従って塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物 (41.4 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16-1.48 (m, 7H), 1.58-1.94 (m, 7H), 2.08-2.38 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.35 (m, 4H), 3.56-4.15 (m, 6H), 4.31 (s, 2H), 7.00-7.08 (m, 4H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.55 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

参考例 1 6 : 1-(2-クロロピリミジン-4-イル)アゼパン  
 2, 4-ジクロロピリミジン (25 g) のトリエチルアミン (47 mL)  
 -テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に、0 °C にてアゼパン (17 g)  
 を加えた。室温に戻し、1 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5 → 1 : 2）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（7.25 g）を得た。

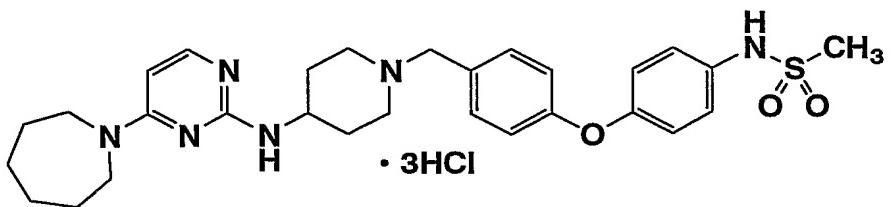
- 5    T L C : R<sub>f</sub> 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;  
 N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.57 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 6.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H)。

参考例 1 7 : 4 - アゼパン - 1 - イル - N - ピペリジン - 4 - イルピリミジン - 2 - アミン・3 塩酸塩  
 10

参考例 1 6 で製造した化合物（500 mg）と 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - アミノピペリジンの混合物を 125°C で 6 時間攪拌した。放冷後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 0 : 1）にて精製した。得られた化合物の酢酸エチル（1 mL）溶液に、4 N 塩酸／酢酸エチル溶液（4 mL）を加え、1 時間半室温にて攪拌した。反応溶液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（290 mg）を得た。

- 15    T L C : R<sub>f</sub> 0.23 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 5 : 1 : 0.1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.59-1.61 (m, 4H), 1.83-1.92 (m, 6H), 2.22-2.27 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 6.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H)。

実施例 4 1 : N - {4 - [4 - ( {4 - [(4 - アゼパン - 1 - イルピリミジン - 2 - イル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル} メチル) フェノキシ] フエニル} メタンスルホンアミド・3 塩酸塩  
 25



4-ヒドロキシピペリジンの代わりに参考例17で製造した化合物を用いて実施例1と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発明化合物（159mg）を得た。

- 5 TLC : Rf 0.38 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.61-1.62 (m, 4H), 1.83-1.98 (m, 6H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.95  
 (s, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.69 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (t,  $J$  = 6.0  
 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 6.40 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H),  
 7.06 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$   
 = 7.5 Hz, 1H)。

実施例41(1) : N-{4-[4-( {3-[ (4-アゼパン-1-イル  
ピリミジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フエノキ  
シ] フェニル} メタンスルホンアミド・3塩酸塩

- 15 1-t-ブトキシカルボニル-4-アミノピペリジンの代わりに1-t-ブトキシカルボニル-3-アミノピペリジンを用いて、参考例17→実施例37と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発明化合物(51mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン:メタノール=10:1);

- 20 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.55-1.80 (m, 9H), 2.00-2.17 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.53-3.86 (m, 7H), 4.25 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.44 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H)。

### [生物学的実施例]

本発明化合物が CCR5 拮抗作用を有することは、例えば以下の実験で証明された。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示す。

#### 10 生物学的実施例 1：RANTES と CCR5 の結合に対する阻害実験

##### (1) ヒト CCR5 遺伝子の単離

ヒト胎盤 cDNA は、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCR プライマーである hCCR5XbaI-F1 : 5' - A G C T A G T C T A G A T C C G T T C C C C T A C A A G A A A C T C T C C - 3' (配列番号 1) および hCCR5XbaI-R1 : 5' - A G C T A G T C T A G A G T G C A C A A C T C T G A C T G G G T C A C C A - 3' (配列番号 2) は、GenBank U54994 の配列に基き設計した。

ヒト胎盤 cDNA を鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR 反応 (95 °C で 2 分 → [95 °C で 30 秒、60 °C で 45 秒、72 度で 1 分] × 35 回) を行なった。増幅した PCR 産物を、1% アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素 XbaI で切断した。切断した断片を、発現ベクター pEF-BOS-bsr に DNA Ligation Kit Ver.2 (Takara) を用いて連結し、大腸菌 DH5a に形質転換した。このプラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を調製し、DNA 配列を確認した。

##### 25 (2) CHO 細胞の培養

CHO-dhfr(-) は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (50 U

／m1)、ストレプトマイシン(50mg／m1)含有)を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、上記にプラスチックサイジン(5mg／m1)を添加し、培養した。

### (3) CHO細胞への形質導入

5 DMRIE-C reagent(Gibco BRL)を用いて、プラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR5をCHO-dhfr(-)細胞に形質導入した。48時間後、5mg／m1のプラスチックサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

### (4) RANTESとCCR5の結合(RANTESのCaイオン一過性上昇誘導活性)に対する阻害実験

10 樹立したヒトCCR5安定過剰発現CHO細胞(CCR5／CHO細胞)を、Ham's F-12培地およびFBS(10%)に懸濁し、96穴プレートに $3.0 \times 10^6$ 細胞／穴となるように巻き込んだ。37°Cで1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12培地(Fura-2AM(5μM)、Probenecid(2.5mM)およびHEPES(20mM; pH7.4)含有)を $80\mu l$ ／穴添加し、遮光状態で、37°Cで1時間インキュベートした。1×Hanks／HEPES(20mM; pH7.4)溶液で2回洗浄した後、同溶液を $100\mu l$ ／穴添加した。このFura-2AMを取り込んだCCR5／CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks／HEPES(20mM; pH7.4)溶液で希釈した組み換えヒトRANTES(PeproTech)を、最終濃度10nM添加した。

15 ヒトRANTESによって誘導される細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の一過性上昇を、96穴用Ca<sup>2+</sup>検出器(浜松ホトニクス)を用いて測定し、試験化合物の阻害率(%)を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

E<sub>c</sub>: RANTESによるCa<sup>2+</sup>一過性上昇の測定値、

25 E<sub>a</sub>: 試験化合物を添加した時のRANTESによるCa<sup>2+</sup>一過性上昇の測

定値。

その結果、本発明化合物は、 $10\ \mu\text{M}$ で $50\%$ 以上の阻害を示した。例えば、実施例5(2)で製造した化合物は、 $\text{IC}_{50}$ 値が $0.077\ \mu\text{M}$ であった。

5 生物学的実施例2：ヒトCCR5発現細胞(hCCR5-Ba/F3細胞)の遊走試験

(1) ヒトCCR5発現細胞の樹立

(1-A) ヒトCCR5遺伝子の単離

前記実施例1のヒトCCR5遺伝子の単離に記載の方法によって行った。

10 (1-B) Ba/F3細胞の培養

Ba/F3細胞は抗生素(Antibiotic-Antimycotic)(終濃度：ペニシリンGナトリウム( $100\ \text{U}/\text{mL}$ )、硫酸ストレプトマイシン( $100\ \mu\text{g}/\text{mL}$ )、アンフォテリシンB( $0.25\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ))(Gibco BRL)、ウシ胎児血清(FBS)(10%)、2-メルカプトエタノール( $55\ \mu\text{M}$ )、マウスインターロイキン3(IL-3)( $5\ \text{ng}/\text{mL}$ )(Pepro Tech, Inc)含有RPMI-1640培地(Gibco BRL)を用い、炭酸ガスインキュベーター内(温度： $37^\circ\text{C}$ 、 $\text{CO}_2$ 濃度： $5\%$ 、湿度： $95\%$ )で静置培養した。外来遺伝子安定過剰発現細胞の培養には上記培地に終濃度 $10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ になるようにブластサイジン(Kaken pharmaceutical)を添加した。

20 (1-C) Ba/F3細胞への形質導入

ヒトCCR5発現用プラスミド(pEF-BOS-bsr/hCCR5)をAatIIで消化し、直鎖化した。直鎖化したプラスミドをQIA quick PCR Purification Kit(QIAGEN)を用いて精製した後、エレクトロポレーション(Gene Pulser(BIORAD)960 $\mu\text{F}/250\text{V}$ )によりBa/F3細胞に導入した。細胞は96ウェル培養プレートに1000、100、10cells/ $100\ \mu\text{l}/\text{ウェル}$ の密度で播種し、48時間後、終濃度 $10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ になるようにブластサイジンを添加し

て、プラストサイジン耐性株をクローニングし、導入した外来遺伝子を発現する安定過剰発現クローン（h C C R 5 – B a / F 3 細胞）を樹立した。

(1-D) C C R 5 発現解析

前記(1-C)に記載の方法によって得られたクローンにおけるヒトC C  
5 R 5 発現強度を、細胞をフルオレセインイソチオシアネート (fluorescein  
isothiocyanate) (F I T C) 標識抗ヒトC C R 5 抗体 (BD Pharmingen) によ  
って検出し、F A C S o r t (商品名、ベクトン・ディッキンソン社製) を  
用いて測定し、解析を行った。なお、アイソタイプコントロール抗体として、  
F I T C標識マウスI g G 2 a  $\kappa$  (BD Pharmingen) を使用した。

10 (2) 細胞遊走試験

ヒトC C R 5 を発現したB a / F 3 細胞のR A N T E S、M I P – 1  $\alpha$  またはM I P – 1  $\beta$  に対する遊走能におよぼす試験化合物の影響を調べた。ま  
ず、ChemoTx 96 well plate (Neuro Probe) の下室に0または3 n Mのケモカイ  
ン (R A N T E S、M I P – 1  $\alpha$  またはM I P – 1  $\beta$ ) 含有培地0.3 m Lをそ  
れぞれ加えた。次に、フィルター (pore size 5  $\mu$ m) をセットし、その上に  
あらかじめ調製しておいた試験物質とC C R 5 – B a / F 3 細胞の混合液  
(1  $\times$  1 0  $^5$  cells/well) を6 5  $\mu$ Lずつ添加した。このときに添加した試験  
物質は、フィルター上で終濃度が0、0.01、0.03、0.1 または0.3  $\mu$ Mとなる  
ように0.1%D M S O含有培地で希釈して調製した。これらの細胞をC O <sub>2</sub>イ  
20 ンキュベーター (3 7 °C, 5 % C O <sub>2</sub>, 相対湿度9 5 %) 内で3時間培養し  
た後、フィルター上の培地と未遊走細胞を除去した。さらに、フィルターを  
はずしてから、マイクロプレートを遠心 (1,500 rpm, 10 min, RT) し、デカ  
ンテーションにて上清を除去した。マイクロプレート上の細胞を1 0 0  $\mu$ L  
のリン酸緩衝溶液 (P B S) に懸濁し、その1 / 1 0 をさらに9 0  $\mu$ LのP  
25 B Sで希釈して発光測定用ホワイトプレートに移し、遊走細胞数の測定サン  
プルとした (最終1 0 0  $\mu$ L/well)。

次に、あらかじめ室温で調製しておいた CellTiter-Glo Reagent（商品名，Promega）を上記遊走細胞数測定サンプルに添加（ $100\text{ }\mu\text{L/well}$ ）し、ゆるやかに混和（IKA-SCHUTTLER MTS4 で 300 rpm, 2 min）して細胞溶解後、室温で 10 分インキュベートし、wallac ARVO SX 1420 MULTILABEL COUNTER（商品名，Perkin Elmer）で発光を測定（カウント／秒で検出）した。

ケモカイン濃度  $0\text{ n m o l/L}$  のときの遊走細胞数（自然落下細胞数）をバックグラウンドとし、 $0.1\%$  DMSO コントロール群に対する試験化合物の阻害率を算出した。

試験化合物の遊走阻害率（%）は以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

$E_c$  :  $0.1\%$  DMSO 添加時の発光測定値－自然落下細胞による発光測定値、

$E_a$  : 試験化合物添加時の発光測定値－自然落下細胞による発光測定値。

### [結果]

実施例 23（126）で製造した化合物は RANTES に対して、 $10$  および  $30\text{ }\mu\text{M}$  の濃度で、それぞれ  $42\%$  および  $77\%$  の細胞遊走阻害率を示した。

### 製剤例 1 :

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に  $50\text{ mg}$  の活性成分を含有する錠剤 100錠を得た。

- N-ブチル-N-[1-(4-{[4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩 ..... 5.0 g

• カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤） ..... 0.2 g

・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）	..... 0.1 g
・微結晶セルロース	..... 4.7 g

## 製剤例 2 :

5 以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20 mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

・N-ブチル-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩	..... 2.0 g
・マンニトール	..... 20 g
・蒸留水	..... 500 ml

## 製剤例 3 :

15 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10 mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

・N-ブチル-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩	..... 100 g
・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）	..... 20.0 g
・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）	..... 10.0 g
・微結晶セルロース	..... 870 g

## 製剤例 4 :

25 以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20

m g の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

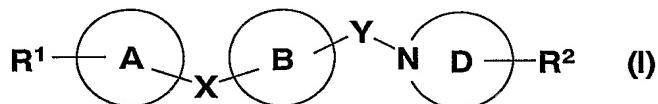
- N-ブチル-N-[1-(4-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩 200 g
- 5     • マンニトール ..... 2 kg
- 蒸留水 ..... 50 L

#### 産業上の利用可能性

一般式 (I) で示される本発明化合物は、CCR5 受容体の作用を制御するので、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウィルス感染症（後天性免疫不全症候群等）、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療に有用である。したがって、CCR5 拮抗薬は医薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



- 5 (式中、R<sup>1</sup>は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、XおよびYはそれぞれ独立して結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環を表わし、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環を表わし、R<sup>2</sup>は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)=N—OR<sup>6</sup>(R<sup>6</sup>は、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)を表わす。)
- 10 15 で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

2. R<sup>1</sup>が保護されていてもよい酸性基である請求の範囲1記載の化合物。

3. 酸性基がカルボキシ、またはスルホンアミドである請求の範囲2記載の化合物。

4. XおよびYがそれぞれ独立して、結合手、または(1)—CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>—、(2)—NR<sup>9</sup>—、(3)—CO—、(4)—O—、(5)—S—、(6)—SO—、(7)—SO<sub>2</sub>—、(8)—C(=N—OR<sup>10</sup>)—(式中、R<sup>7</sup>およ

びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル、-OR<sup>11</sup>、またはフェニルを表わし、R<sup>9</sup>は、水素原子、C1～4アルキル、またはフェニルを表わし、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)から選ばれる2価基である請求の範囲1記載の化合物。

5

5. Xが結合手、-O-、または-CH<sub>2</sub>-である請求の範囲4記載の化合物。

6. YがC1～3アルキレンである請求の範囲1記載の化合物。

10

7. 環Dが、さらに置換基を有していてもよい5～10員含窒素複素環である請求の範囲1記載の化合物。

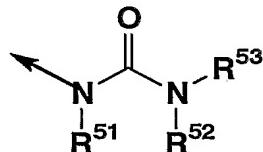
15

8. 環Aおよび環Bが、同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい5～10員同素環または複素環である請求の範囲1記載の化合物。

9. 環Aおよび環Bが、同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい5～6員芳香族環である請求の範囲1記載の化合物。

20

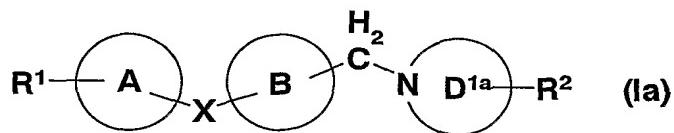
10. R<sup>2</sup>が



(式中、矢印は環Dとの結合位置を表わし、R<sup>51</sup>、R<sup>52</sup>およびR<sup>53</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、(4)置換基を有し

ていてもよいC 1～4アルコキシ基、(5)置換基を有していてもよいフェノキシ基または(6)置換基を有していてもよいベンジルオキシ基を表わす。)である請求の範囲1記載の化合物。

5 11. 一般式 (Ia)



(式中、環D<sup>1a</sup>は置換基を有していてもよいピペリジンまたはピペラジンを表わし、その他の記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1記載の化合物。

10

12. (1) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、

(2) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(6-メチル-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、

(3) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド、

(4) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、

(5) 3-[({ブチル[1-(4-{4-[({メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]

ベンズアミド、

(6) N—[4—[4—({4—[{[(4—フルオロフェニル)アミノ]カルボニル} (フェニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}メチル)フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド、

5 (7) 5—[( {ブチル [1—(4—{4—[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]—2—フルオロベンズアミド、

(8) 5—[( {ブチル [1—(4—{4—[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]

10 —2，4—ジフルオロベンズアミド、

(9) N—[4—(4—{[4—(ブチル {[[(3—シアノ-4—フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル}メチル)フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミド、および

(10) N—[4—(4—{[4—(ブチル {[[(3—ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル}メチル)フェノキシ]フェニル]メタンスルホンアミドおよびN—{4—[4—({4—[{{[(4—フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}(1,3—チアゾール-4—イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-イル}メチル)フェノキシ]フェニル}メタンスルホンアミドからなる群から選ばれる請求の範囲1記載の化合物。

20

13. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなるCCR5制御剤。

14. CCR5拮抗剤である請求の範囲13記載のCCR5制御剤。

25

15. CCR5が関与する疾患の治療および／または予防剤である請求の

範囲 1 3 記載の C C R 5 制御剤。

16. C C R 5 が関与する疾患がヒト免疫不全ウィルス感染症である請求の範囲 1 5 記載の C C R 5 制御剤。

5

17. ヒト免疫不全ウィルス感染症が後天性免疫不全症候群である請求の範囲 1 6 記載の C C R 5 制御剤。

18. C C R 5 が関与する疾患が免疫疾患である請求の範囲 1 5 記載の C  
10 C R 5 制御剤。

19. 免疫疾患が移植臓器拒絶反応である請求の範囲 1 8 記載の C C R 5  
制御剤。

15 20. C C R 5 が関与する疾患が炎症性疾患である請求の範囲 1 5 記載の  
C C R 5 制御剤。

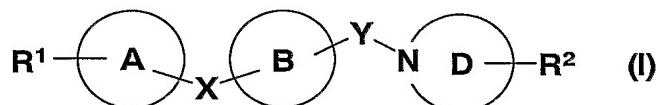
21. 炎症性疾患が喘息である請求の範囲 2 0 記載の C C R 5 制御剤。

20 22. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩または  
その溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる、ヒト免疫不全ウィ  
ルス感染症、免疫疾患または炎症性疾患予防および／または治療剤。

23. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩または  
25 その溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

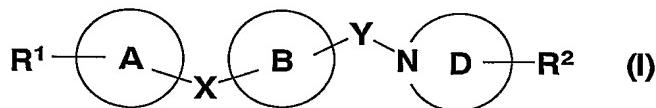
24. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、CCR2拮抗薬、CCR3拮抗薬、CCR4拮抗薬、CCR5拮抗薬、CXCR4拮抗薬、フュージョン阻害薬、HIV-1の表面抗原に対する抗体、およびHIV-1のワクチンから選択される1種または2種以上の薬とを組み合わせてなる医薬。

25. 一般式(I)



10 (式中、R<sup>1</sup>は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、XおよびYはそれぞれ独立して結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環を表わし、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環を表わし、R<sup>2</sup>は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)=N-OR<sup>6</sup>(R<sup>6</sup>は、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)を表わす。)で示される請求の範囲1記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCCR5が関与する疾患の治療または予防方法。

26. CCR5が関与する疾患の予防および／または治療剤を製造するための、一般式(I)



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、XおよびYはそれぞれ独立して結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環を表わし、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環を表わし、R<sup>2</sup>は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)=N—OR<sup>6</sup>(R<sup>6</sup>は、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)を表わす。)で示される請求の範囲1記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用。

## 配 列 表

## SEQUENCE LISTING

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Heterocyclic ring having nitrogen atom derivatives and medicament containing the derivative as active ingredient

<130> ONF-4932PCT

<150> JP 2003-070347

<151> 2003-03-14

<150> JP 2003-385683

<151> 2003-11-14

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Forword primer

hCCR5Xba1

<400> 1

agctagtcta gatccgttcc cctacaagaa actctcc

37

<210> 2

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Revese primer

hCCR5Xba1

<400> 2

agctagtcta gagtgaccaa ctctgactgg gtcacca

37

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003333

### A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/46, 211/74, 211/58, 211/62, 211/32, 211/66, 211/22, 211/34, 211/72, 241/04, 401/04, 401/06, 401/10, 401/14, 405/12, 409/12, 413/12, 487/08, A61K31/403, 31/445, 31/4468,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

### B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/46, 211/74, 211/58, 211/62, 211/32, 211/66, 211/22, 211/34, 211/72, 241/04, 401/04, 401/06, 401/10, 401/14, 405/12, 409/12, 413/12, 487/08, A61K31/403, 31/445, 31/4468,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN/CAS

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-518505 A (SmithKline Beecham Corp.), 16 October, 2001 (16.10.01),	1, 4-9, 10, 11, 13-24, 26
A	Claims & WO 99/01127 A1 & ZA 9805542 A & AU 9883813 A & EP 1001766 A1 & BR 9810758 A & NO 9906490 A & US 6515027 B1	12
X	JP 4-356462 A (The Du Pont Merck Pharmaceutical Co.), 10 December, 1992 (10.12.92), Example 45 & EP 449187 A2 & US 5169855 A & CA 2038692 A	1, 4-9, 11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 May, 2004 (17.05.04)

Date of mailing of the international search report  
01 June, 2004 (01.06.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003333

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2000128782 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 May, 2000 (09.05.00), & WO 99/32100 A2 & CA 2304959 A & AU 9916831 A & ZA 9811574 A & EP 1039899 A2 & BR 9813691 A & US 6096780 A & US 6376536 B1 & NO 2000003179 A & US 6268354 B1	1-5, 7-9
P,X	WO 04/026873 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 April, 2004 (01.04.04), (Family: none) See compound RN:676450-16-1	1-24, 26

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/003333

**Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
  - a. type of material
    - a sequence listing
    - table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material
    - in written format
    - in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing
    - contained in the international application as filed
    - filed together with the international application in computer readable form
    - furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/003333

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 25  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention in claim 25 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/003333

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/45, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545/ 31/4709, 31/495,  
31/496, 31/497, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, 45/00,  
A61P11/06, 29/00, 31/18, 37/00, 37/06, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/45, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545/ 31/4709, 31/495,  
31/496, 31/497, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, 45/00,  
A61P11/06, 29/00, 31/18, 37/00, 37/06, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

Continuation of "continuation of first sheet(2)"

Although the claimed general formula (I) involves a great number of compounds in the scope thereof, only small part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

This report was made by referring the scope of the compounds represented by the general formula (I) mainly as to those corresponding to specific compounds as set forth in claim 12 and thus complete search was made exclusively on the compounds as set forth in claim 12.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

INT C1' C07D 211/46, 211/74, 211/58, 211/62, 211/32, 211/66, 211/22, 211/34, 211/72, 241/04, 401/04, 401/06, 401/10, 401/14, 405/12, 409/12, 413/12, 487/08, A61K 31/403, 31/445, 31/4468, 31/45, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/4709, 31/495, 31/496, 31/497, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, 45/00 A61P 11/06, 29/00, 31/18, 37/00, 37/06, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

INT C1' C07D 211/46, 211/74, 211/58, 211/62, 211/32, 211/66, 211/22, 211/34, 211/72, 241/04, 401/04, 401/06, 401/10, 401/14, 405/12, 409/12, 413/12, 487/08, A61K 31/403, 31/445, 31/4468, 31/45, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/4709, 31/495, 31/496, 31/497, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, 45/00 A61P 11/06, 29/00, 31/18, 37/00, 37/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

STN/CAS

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-518505 A (スマスクライン・ビーチャム・コーポレーション) 2001.10.16 特許請求の範囲、参照	1, 4-9, 10, 11, 13-24, 26
A	& WO 99/01127 A1 & ZA 9805542 A & AU 9883813 A & EP 1001766 A1 & BR 9810758 A & NO 9906490 A & US 6515027 B1	12
X	JP 4-356462 A (ザ・デュポン・メルク・ファーマシユテイカル・カンパニー) 1992.12.10 実施例45参照 & EP 449187 A2 & US 5169855 A & CA 2038692 A	1, 4-9, 11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

17.05.2004

## 国際調査報告の発送日

01.6.2004

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

守安 智

4P

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000128782 A2 (武田薬品工業株式会社) 2000.05.09 & WO 99/32100 A2 & CA 2304959 A & AU 9916831 A & ZA 9811574 A & EP 1039899 A2 & BR 9813691 A & US 6096780 A & US 6376536 B1 & NO 2000003179 A & US 6268354 B1	1-5, 7-9
P X	WO 04/026873 A1 (小野薬品工業株式会社) 2004.04.01 (ファミリーなし) RN:676450-16-1の化合物、参照	1-24, 26

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
ヒトの治療方法に係る発明である。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第I欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第1ページの1. bの続き）

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

a. タイプ  配列表

配列表に関連するテーブル

b. フォーマット  書面

コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期  出願時の国際出願に含まれる

この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された

出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

2.  さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 换算意見：

請求の範囲の一般式（I）には非常に広範な化合物が包含されるものであるが、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、そのうちのごくわずかな部分にすぎない。

本報告は、主に、一般式（I）で示される化合物の範囲を請求項12に記載されている具体的な化合物に対応するものとして作成されており、請求項12を除き、完全なサーチは行っていない。